

**Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

**HSK**

**Dr. Horst Schmidt Klinik**

**Prof. Dr. med. Jürgen Erik Schmitz**

**Einfluss parenteraler Glutaminsupplementierung  
auf Plasmaamino­säurenspiegel und Outcome bei  
operativen Intensivpatienten**

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der  
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm**

**Norbert Schnobrich**

**Ingolstadt**

**2005**

**Amtierender Dekan: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin**

**1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Erik Schmitz**

**2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Heide Suger-Wiedeck**

**Tag der Promotion: 29. 06. 2006**

**meiner Mutter:  
„..... jetzt mach doch mal dein' Doktor“**

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Postaggressionsstoffwechsel.....	7
1.2 Aminosäurezufuhr im Postaggressionsstoffwechsel.....	8
1.3 Glutamin.....	9
1.3.1 Pharmazeutische Aspekte.....	9
1.3.2 Physiologische Aspekte.....	9
1.3.3 Patophysiologische Aspekte.....	12
1.4 Fragestellung.....	13
2 Material und Methodik.....	14
2.1 Patientenkollektiv.....	14
2.2 Versuchsanordnung und Durchführung.....	15
2.3. Studienlösungen.....	17
2.4 Infusions- und Ernährungsregime.....	18
2.5 Statistik.....	19
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Demographische Daten, APACHE II – Score.....	21
3.2 Aufenthalts- und Überlebensdaten.....	22
3.3 Analyse der Plasmaamino­säuren.....	23
3.3.1 Gesamtanalysen.....	23
3.3.1.1 Absolutkonzentrationen Gruppe G.....	25
3.3.1.2 Relativkonzentrationen Gruppe G.....	30
3.3.1.3 Absolutkonzentrationen Gruppe S.....	34
3.3.1.4 Relativkonzentrationen Gruppe S.....	39
3.3.2 Einzelanalysen.....	43
3.3.2.1 Glutamin.....	44
3.3.2.2 Valin.....	46
3.3.2.3 Leucin.....	48
3.3.2.4 Isoleucin.....	50
3.3.2.5 Glutamat.....	52

3.3.2.6 Alanin.....	54
3.3.2.7 Arginin.....	56
4 Diskussion.....	59
4.1 Gesamtanalyse der Plasmaamino-säuren.....	63
4.2 Analyse einzelner Aminosäuren.....	64
4.2.1 Glutamin.....	64
4.2.2 Verzweigt-kettige Aminosäuren: Valin, Leucin, Isoleucin.....	67
4.2.3 Glutamat.....	68
4.2.4 Alanin.....	69
4.2.5 Arginin.....	70
4.3 Outcome.....	71
4.4 Schlussfolgerungen.....	74
5 Zusammenfassung.....	76
6 Literaturverzeichnis.....	78
Anhang.....	90
Danksagung .....	95

## Abkürzungsverzeichnis

APACHE...	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS .....	Acute respiratory distress syndrome
BCAAs.....	Branched-chain amino acids ( Verzweigt-kettige Aminosäuren)
BCKAs. ....	Branched-chain keto acids ( Verzweigt-kettige Ketonsäuren)
EDRF.....	Endothelium derived relaxing factor
GABA.....	$\gamma$ -amino butyric acid ( $\gamma$ -Aminobuttersäure)
GX.....	Glucose – Xylit
HSK.....	Dr. Horst Schmidt Klinik
IL.....	Interleukin
MODS.....	Multiple organ dysfunction
MOF.....	Multiple organ failure
NO.....	nitric oxide ( Stickstoffoxid)
SIRS .....	Systemic inflammatory response syndrom
SAB.....	Subarachnoidalblutung
TNF.....	Tumornekrosefaktor

### Aminosäuren:

AABA.....	$\alpha$ -Aminobuttersäure	LEU.....	Leucin
ALA.....	Alanin	LYS.....	Lysin
ARG.....	Arginin	MET.....	Methionin
ASN.....	Asparagin	ORN.....	Ornitin
ASP.....	Asparaginsäure	PHE.....	Phenylalanin
CITR.....	Zitrullin	PRO.....	Prolin
CYS.....	Zystein	SER.....	Serin
GLN.....	Glutamin	THR.....	Threonin
GLU.....	Glutaminsäure	TRY.....	Tryptophan
GLY.....	Glyzin	TYR.....	Tyrosin
HIS.....	Histidin	VAL.....	Valin
ILE.....	Isoleucin		

# 1 Einleitung

## 1.1 Postaggressionsstoffwechsel

Im Verlauf der Evolution entwickelte der menschliche Organismus eine Vielzahl an Adaptations- und Kompensationsmechanismen mit denen er auf diverse Traumata und Erkrankungen reagieren kann. Viele dieser Stressoren bedingen eine passagere Unterbrechung der Nahrungszufuhr und zwingen den Organismus somit auf körpereigene Substrate zuzugreifen. Hierbei werden die Hauptsubstrate Glucose, Aminosäuren und freie Fettsäuren zunächst vor allem den vitalen Organsystemen zur Verfügung gestellt. Diese akute metabolische Reaktion wird wahrscheinlich größtenteils über Mediatoren ( 20) vermittelt und führt zu zahlreichen endokrinen Umstellungen mit Aktivierung der hypothalamisch – hypophysären – adrenocorticalen Achse, gesteigerter Sekretion von Prolaktin und Wachstumshormon, bei gleichzeitig verminderten insulinären Wachstumsfaktoren, und verminderter thyroidealer und gonadaler Hormonaktivität ( 115). Es resultiert ein zunächst absoluter, später relativer Insulinmangel bei reduzierter Insulinempfindlichkeit des peripheren Gewebes.

Diese Adaptationsvorgänge steuern und reduzieren initial den Energieverbrauch, vermindern die initiale Abnahme von Körpermasse ( Katabolie), aktivieren das Immunsystem und schützen den Organismus hierbei vor weiteren Folgeschäden. Noch immer ist jedoch nicht geklärt inwieweit diese primär sinnvollen Abwehrmechanismen nicht überreagieren und damit den Organismus potentiell schädigen können. Eine sinnvolle medikamentöse Intervention auf Mediator- oder hormoneller Ebene steht zum jetzigen Zeitpunkt jedenfalls für diese Akutphase noch nicht zur Verfügung.

Die supportiven Interventionen der modernen Intensivtherapie ermöglichen es dem Menschen jedoch mittlerweile auch früher nicht überlebbar große Stressoren wie Schock, Sepsis, Polytrauma, Verbrennungen, oder große operative Eingriffe zu überstehen, ohne dass der Organismus im Laufe der Evolution in der Lage gewesen wäre für die folgende chronische Krankheitsphase entsprechende Anpassungsmechanismen zu entwickeln. Dies führt u. a. zu der paradoxen Situation, dass trotz vermeintlich optima-

ler Zufuhr von Ernährungssubstraten der Organismus in der Postaggressionsphase weiterhin in einem katabolen Zustand verbleibt und hierbei Proteinverluste auch in den vitalen Organen und Geweben erleidet. Es kommt hierbei zu einem gleichzeitigen Gewebeabbau und einer verminderten Gewebesynthese ( negative Stickstoffbilanz), sowie über eine Reveresterung anstelle einer Oxydation freier Fettsäuren auch zu einer Auffüllung der Fettdepots ( 107, 30). Hieraus resultieren bei protrahiertem Verlauf Defizite an weiteren Organsystemen: Muskelatrophie, Darmmucosaatrophie, Immundysfunktion, Wundheilungsstörungen. Dieser persistierende katabole Zustand scheint dabei weitgehend unabhängig von dem jeweils auslösenden Trauma abzulaufen und führt nicht selten zu Multiorganinsuffizienz ( MODS), Multiorganversagen ( MOF), systemischer Entzündungsreaktionen ( SIRS), rezidivierenden Infektionen und septischen Schüben, sowie hoher Mortalität. Dies erfordert oftmals einen langwierigen, Ressourcen verschlingenden und mit hohen Kosten verbundenen Intensivaufenthalt.

Diese Situation unterscheidet sich deutlich vom Hungerstoffwechsel des Organismus, bei dem es durch adäquate exogene Substratzufuhr zu einer positiven Stickstoffbilanz kommt. Gelingt es dem Organismus jedoch diese kritische Phase zu überstehen ( „turning point“ nach Moore), kommt es in der folgenden Erholungsphase zu einer weitgehenden Normalisierung des Stoffwechsels, zugeführte Substrate können adäquat metabolisiert werden, positive Energiebilanzen ohne Stoffwechselentgleisungen werden wieder möglich und es kommt zur Zunahme von Körpermasse ( Anabolie). Zunächst werden jedoch noch bevorzugt Fettdepots aufgefüllt, erst später resultiert eine positive Stickstoffbilanz mit Aufbau von Proteinen und Muskelmasse (26).

## **1.2 Aminosäurezufuhr im Postaggressionsstoffwechsel**

Im Postaggressionsstoffwechsel ist das Gleichgewicht der Proteinbalance zugunsten eines Abbaus körpereigener Muskelmasse verschoben. Die freigesetzten Aminosäuren werden großteils zur Energiebereitstellung in die Gluconeogenese eingeschleust und nur zu einem geringen Anteil für die Proteinneosynthese genutzt. Eine zu hohe exogene Zufuhr führt somit lediglich zu einer Erhöhung des Energieumsatzes sowie einer Steigerung der Harnstoffproduktionsrate, ohne die Proteinsynthese steigern zu können ( 94).



Dabei wird eine Dosierung von 2 g Aminosäuren /kg KG und Tag als Obergrenze angesehen ( 92), eine Dosierung von 1,2 – 1,5 g/kg KG gegenwärtig empfohlen ( 47).

In der Vergangenheit wurde versucht durch Modifikation der physiologischen Zusammenstellung von Aminosäurenlösungen besser am Postaggressionsstoffwechsel adaptierte Lösungen einzusetzen. Unter diesem Aspekt wurde z. B. erwartet, dass die gesteigerte Zufuhr verzweigtkettiger Aminosäuren bei polytraumatisierten Patienten ähnlich positive Effekte wie beim Einsatz von Patienten mit hepatischer Enzephalopathie zeigen würde. Zwar ergaben sich hierbei etwas physiologischere Glutamin-Konzentrationen, insgesamt überwogen die negativen Stoffwechseleffekte jedoch deutlich ( 44, 91), und bis heute ist die Datenlage ungenügend um hierfür eine entsprechende Empfehlung geben zu können ( 47).

## **1.3 Glutamin**

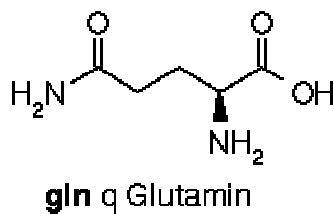
### **1.3.1 Pharmazeutische Aspekte**

Bis zum Jahre 1995 standen Aminosäurelösungen mit Glutaminanteilen für den klinischen Einsatz jedoch nicht zur Verfügung. Bei der üblichen Hitzesterilisation wurde Glutamin unter Abspaltung von Ammoniak zu Pyroglutaminsäure zyklisiert. Zudem ist freies Glutamin mit max. 36 g/l sehr schlecht wasserlöslich. Diese Abbaureaktion kann nahezu vollständig unterdrückt werden, wenn Glutamin entweder mit Glycin zu Glycyl-L-Glutamin oder mit Alanin zu L-Alanyl-L-Glutamin zu einem Dipeptid synthetisiert wird. Die Löslichkeit der beiden Dipeptide ist mit 154 g/l bzw. 568 g/l wesentlich höher und für die klinische Anwendung problemlos ( 101). Nach intravenöser Applikation werden diese Dipeptide mit einer Halbwertszeit von unter 10 Minuten durch Acylasen bzw. Dipeptidasen wieder in ihre Bestandteile Glycin, Glutamin bzw. Alanin, Glutamin gespalten ( 102, 103). In der folgenden Studie kam eine Lösung mit 30,27 g/l Glycyl-L-Glutamin als integriertes Dipeptid ( = 10,27 g/l Glycin und 20,0 g/l Glutamin) zum Einsatz.

### **1.3.2 Physiologische Aspekte**

Für Aminosäuren, die Bausteine der Proteine, gibt es im Organismus keinen eigent-

lichen Speicher. Der Bestand an freien und damit verfügbaren Aminosäuren beträgt ca. 60-70 g im Gesamtkörper, der Großteil liegt intrazellulär vor ( 5). Glutamin ist mit mehr als 60% des gesamten Aminosäurepools die im menschlichen Organismus am häufigsten vorkommende Aminosäure, und damit wichtigste Stickstoffquelle. Der größte Teil ( 70 –80%) liegt im Muskelgewebe vor. Eine 70 kg schwere Standardperson mit ca. 15 kg Muskelmasse und einer extrazellulären Flüssigkeit von 20 % des KG hat einen intrazellulären Muskelpool an freiem Glutamin von ca. 300 mmol ( 20 mmol/l) und einen Extrazellulärpool von ca. 7 mmol. Daraus resultiert eine Serumkonzentration von 500 – 800 µmol/l, d.h. die intrazelluläre Glutaminmenge ist ca.150fach höher als die im Serum gelöste.



**Abbildung 1:** Strukturformel der Aminosäure Glutamin (= gln = q), Molekulargewicht: 146,15 g/mol

Glutamin zählt klassischerweise zu den nicht-essentiellen Aminosäuren und kann in vielen Geweben durch das im Cytosol lokalisierte Enzym Glutamin-Synthetase aus Glutamat und Ammoniak synthetisiert und durch Katalyse mit der intramitochondrialen Glutaminase wieder in diese Vorstufen gespalten werden. Glutamat und Ammoniak stammen dabei bevorzugt aus dem Abbau der verzweigt-kettigen Aminosäuren. Glutamin spielt aufgrund seiner zwei Aminogruppen, einer  $\alpha$ -Aminogruppe und einer Amidgruppe eine zentrale Rolle im Stickstoffmetabolismus, ist der wichtigste Stickstoff – Transporteur zwischen den verschiedenen Geweben und ist an vielfältigen Transaminierungsreaktionen beteiligt. Zusätzlich stellt Glutamin eine Amidgruppe für die Synthese verschiedener Metabolite wie Purine, Pyrimidine, Nucleotide und Aminosucker bereit ( 105). Zudem ist es Substrat der oxidativen Energiebereitstellung für schnell proliferierende Zellen wie Mucosazellen, Fibroblasten, Makrophagen, Lymphozyten. Zudem ist Glutamin für den intrazellulären Wasser- und Volumenstatus verantwortlich, wobei eine Zunahme des Zellvolumens als anaboles Signal die Protein- und Glykogensynthese induziert.

Glutamin wird über die im Darmlumen angebotenen Nahrungsproteine in Peptidform resorbiert. Jedoch wird ein Großteil des resorbierte Glutamins von den Enterozyten selbst metabolisiert, und nur ein geringer Teil gelangt in den Blutkreislauf ( 124). Da die Größe der Glutaminproduktionskapazität die über die Nahrungsproteine aufgenommene und im Interzellularpool vorhandene Glutaminmenge weit übertrifft, wird angenommen, dass der Hauptglutaminanteil im Gewebe, v.a. in der Skelettmuskulatur, synthetisiert wird. Der hauptsächliche Stickstoffanteil stammt dabei aus dem Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren ( 22). Die Freisetzung von Glutamin aus dem Skelettmuskel scheint dabei die Hauptquelle zur Aufrechterhaltung des Plasmaglutaminspiegels zu sein.

In der Leber kann Glutamin je nach Stoffwechselfzustand sowohl synthetisiert als auch degradiert werden: postabsorptiv nimmt die Leber Glutamin in die periportalen Hepatozyten auf, nach Nahrungskarenz oder Azidose wird Glutamin wieder freigesetzt ( 98).

In der Niere dient Glutamin als Hauptsubstrat für die Ammoniagenese. Mit Hilfe der Glutaminase und Glutamat-Dehydrogenase wird durch Desaminierung Ammoniak gebildet, der nach Reaktion mit einem Wasserstoffion als Ammonium in den Urin abgegeben wird ( 84). Somit ist Glutamin auch an der Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushaltes beteiligt.

Noch vor Glucose und Ketonkörpern scheint Glutamin das wichtigste Energiesubstrat für den Gastrointestinaltrakt und hier v.a. für die Enterozyten zu sein. Innerhalb einer Passage werden ca. 30% des Plasma-Gesamtpools extrahiert und mehr als 60% des in Form von Glutamin aufgenommenen Kohlenstoffs wird anschließend zu CO<sub>2</sub> oxidiert ( 125). Als stickstoffhaltige Endprodukte dieses Abbaus werden hauptsächlich Alanin und Ammoniumionen an das Portalblut abgegeben und in der Leber der Harnstoffsynthese zugeführt.

Glutamin ist für viele Zellen mit hohem Stoffwechsel ein möglicherweise essentielles Substrat. Dies betrifft v.a. Zellen des Immunsystems ( Lymphozyten, Makrophagen, Neutrophile), aber auch Fibroblasten, Erythrozyten und neoplastische Zellen. Es dient als oxidatives Energiesubstrat sowie als Kohlenstoff- und Stickstoff-Lieferant für biosynthetische Prozesse ( 102).

### 1.3.3 Patophysiologische Aspekte

Wie bereits oben erwähnt gelangt unter physiologischen Bedingungen nur sehr wenig des über die Nahrung resorbierten Glutamins in den Blutkreislauf und kann systemisch zur Verfügung gestellt werden. Eine Reihe von Geweben können Glutamin in geringen Mengen synthetisieren: im Gehirn wird Glutamin synthetisiert um für die Umwandlung in den Neurotransmitter Glutamat zur Verfügung zu stehen, und selbst die Lunge ( 57) kann in Akutfällen Glutamin produzieren ( 99, 86). Jedoch ist nur die Skelettmuskulatur in der Lage große Mengen Glutamins zu produzieren und zu speichern ( 80% des Gesamtpools). Die Glutamin-Synthetase im Skelettmuskel reagiert sehr sensibel auf Stimulation mit Glucocorticoiden. Eine Stressreaktion des Organismus führt somit zu einer Aktivierung dieses Enzyms und schließlich zu einer gesteigerten Freisetzung von Glutamin in das Blut ( 82). Auch TNF- $\alpha$  ist in der Lage eine Glutamin-Synthetase Gen-Expression zu induzieren und stellt somit eine Verknüpfung zwischen einer gesteigerten Makrophagenaktivierung, gesteigertem Glutaminverbrauch im Entzündungsgewebe und gesteigertem Aminosäurestoffwechsel in der Muskulatur dar ( 18). In ausgeprägten Stressstoffwechselsituationen übersteigt die Freisetzung von Glutamin ( max. 8-10 g/d) jedoch die Produktionsrate in der Muskulatur. Bei einem Bedarf von ca. 11-15 g/d für den Gastrointestinaltrakt und ca. 6-8 g/d für Nierentubuluszellen und immunkompetente Zellen errechnet sich ein Defizit von ca. 10-15 g/d. Dies führt zu einer Abnahme der intrazellulären Glutaminkonzentration im Skelettmuskel von ca. 20 mmol/l auf ca. 10 mmol/l und in Folge zu einem verstärktem Proteinabbau ( 106). Trotzdem können die Plasmaglutaminspiegel bei ausgeprägten Stress- und Entzündungssituationen wie Verbrennungen ( 81), Trauma ( 65, 72), Frühgeborenen ( 69), Sepsis ( 2) und auch Hochleistungssport ( 49) erniedrigt sein. Bei ausgeprägten Entzündungszuständen wird Glutamin zudem in hohem Maße von immunologisch aktiven Geweben und Zellen verbraucht. In solchen Situationen kann der Verbrauch das Angebot an Glutamin übersteigen, die Glutaminspiegel in Blut, Immungewebe und Muskulatur fallen ( 122). Dies könnte zu einer Funktionsminderung in den betroffenen Geweben, v.a. im Immunsystem führen. Wilmore et Shabert geben hierfür einen unteren Plasmaglutaminspiegel von  $< 400 \mu\text{mol/l}$  gegenüber einem Normalwert von  $> 600 \mu\text{mol/l}$  an ( 77). Trifft diese Hypothese zu, wäre dies der rationale Hintergrund um über eine exogen Glutaminzufuhr und Anhebung der Plasmaglutaminspiegel in den Normbereich die Immunantwort im

Postaggressionsstoffwechsel zu steigern und zu einer Outcome-Verbesserung beizutragen.

## 1.4 Fragestellung

In der vorliegenden Studie soll untersucht werden wie sich die Supplementierung parenteraler Ernährung mit Glutamin auf die Plasmaamino­säurenspiegel im Postaggressionsstoffwechsel und das Outcome bei operativen Intensivpatienten auswirkt.

Dabei sollte das i.v.-Glutaminpräparat *Glamin*<sup>®</sup> der *Fa. Pharmacia*, welches Glutamin in Form des wasserlöslichen Dipeptids Glycyl-L-glutamin enthält zum Einsatz kommen.

Ausgehend von den eingangs dargestellten speziellen Effekten von Glutamin im Intermediärstoffwechsel sollte über die Bestimmung der Plasmaamino­säurenkonzentration als primären Studienendpunkt geklärt werden, ob und in welchem Ausmaß sich über das geplante Infusionsregime signifikante Veränderungen der Plasmaamino­säurenkonzentrationen erzielen lassen. Analysiert wurden hierfür zunächst die Veränderungen der gesamten Plasmaamino­säuren sowohl in ihren Absolutkonzentrationen als auch in ihren Relativkonzentrationen (prozentual), d.h. der Anteil einer Einzelamino­säure an der Gesamtamino­säurenkonzentration, anschließend wurden die wesentlichen mit dem Glutaminstoffwechsel zusammenhängenden Amino­säuren nochmals gesondert dargestellt.

Über die Outcome-Parameter als sekundären Studienendpunkt sollte ermittelt werden ob diese eventuellen, laborchemischen Veränderungen zu für Patienten relevanten Veränderungen wie Aufenthaltsdauer und Mortalitätsrate führen würden. Ganz bewusst wurde deshalb auf die Bestimmung sog. Surrogat-Parameter verzichtet, zumal diese in der Literatur in Fülle vorhanden sind. Die Auswertung klinisch relevanter Infektionsparameter bleibt einer weiteren Auswertung vorbehalten.

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung wurde am 26. 07. 1996 als Therapieoptimierungsstudie bei der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen angezeigt. Eine Patienteninformation und Einverständniserklärung wurde gemäß § 40 I/II AMG, aktuelle Fassung von 8/1994 durchgeführt und eingeholt. Die Studie wurde vom 06.11.1996 bis 01.03.1999 an einem Kollektiv von insgesamt 174 Patienten der operativen Intensivstationen A 12 und B 14 der Dr. Horst Schmidt Klinik ( HSK) Wiesbaden durchgeführt.

Die Studie wurde randomisiert, prospektiv und doppelblind durchgeführt.

Zur Aufnahme kamen Patienten mit Polytrauma, Acute respiratory distress syndrome (ARDS), Schädelhirntrauma, Subarachnoidalblutung (SAB), postoperative Patienten nach großen Elektiveingriffen, postoperative Patienten mit Komplikationen wie Sepsis oder Systemic inflammatory response syndrom (SIRS).

Einschlusskriterien waren:

- eine voraussichtliche Mindestaufenthaltsdauer auf der Intensivstation von 5 Tagen
- die Notwendigkeit zur parenteralen Ernährung von voraussichtlich mindestens 4 Tagen
- eine mindestens 12 h Phase mit stabilen Vitalparametern nach Trauma oder OP
- stabile Stoffwechselfparameter.

Ausschlusskriterien waren:

- parenterale Ernährung von weniger als 4 Tagen
- Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von weniger als 5 Tagen
- laufendes oder anstehendes Nierenersatzverfahren

Es wurden zunächst 174 Patienten in die Studie aufgenommen und gemäß eines zuvor erstellten Randomisierungsplanes auf die beiden Gruppen Gold ( **G** ) und Silber ( **S** ) verteilt. ( 85 Pat. Gruppe **G**, 89 Pat. Gruppe **S** ).

Zur Auswertung kamen nur Patienten die folgende Kriterien erfüllten:

- Mindestaufenthalt auf der Intensivstation von 5 Tagen ( bis Tag e).

- mindestens 4 Tage parenterale Ernährung nach Ernährungsprotokoll ( bis Tag e). Hierbei wurde unterstellt, dass bei einer Therapiedauer der parenteralen Ernährung von unter 4 Tagen ein klinisch relevanter Effekt nicht zu erwarten sei. Hierunter fielen Patienten die entweder vor diesem Zeitpunkt verlegt werden konnten oder aber verstorben waren.

In Gruppe **G** kamen 62 Patienten zur Auswertung ( 72,9 %), in Gruppe **S** 67 Patienten ( 74,4 %).

## 2.2 Versuchsanordnung und Durchführung

Am ersten Morgen nach vorausgegangener Stabilisierungsphase wurden die Patienten gemäß vorher festgelegtem Randomisierungsplan den beiden Gruppen **G** oder **S** zugeteilt.

Die Messzeitpunkte für die Blutentnahmen ( s. u. ) wurden wie folgt festgelegt:

- **0 (a)** : 0- Probe ( Ausgangswert ) nach Stabilisierungsphase; 10:00 Uhr
- **1 (b)** : 24h nach 0- Probe
- **2 (e)** : 4 Tage nach 0- Probe
- **3 (k)** : 10 Tage nach 0- Probe

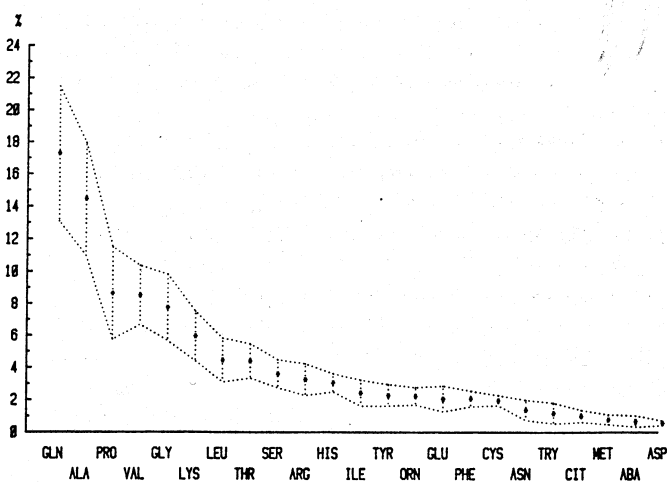
Es wurden 10 ml Blut aus einer arteriellen Verweilkanüle in eine Lithium-Heparinat-Monovette entnommen, für 10 min bei 3000 Umdrehungen / min zentrifugiert, 3 ml des Überstandes dekantiert und bei -80° C eingefroren. Die Proben wurden dann zu einem späteren Zeitpunkt zur Analyse der Aminosäuren in das Institut für Klinische Chemie der Universität Ulm ( Prof. Dr. Dr. A. Grünert ) verbracht.

Als Referenzbereiche wurden die von diesem Institut ermittelten Aminosäurenkonzentrationen ( 28) verwendet:

Aus der Tabelle können die Mittelwerte, Minimalwerte, Maximalwerte sowie die Standardabweichung der Absolutwerte entnommen werden. Aus der Abbildung werden die relativen Anteile der einzelnen Aminosäuren an der Gesamtaminosäurenkonzentration ersichtlich, die Angaben erfolgen in Prozent. Normalwerte von Aminosäurenkonzentrationen sind aus der Literatur nicht verfügbar.

**Tabelle 11.** Aminosäurenkonzentration im Plasma. Kollektivgröße n = 200, w: n = 40, m: n = 160

Aminosäure $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$	Abkürzung	min	$\bar{x}$	max	s	VK [%]	Analysen PHI I VK [%]
Asparaginsäure	ASP	8,9	17,6	34,4	4,53	25,79	5,8
Threonin	THR	48,9	136,2	250,6	32,94	24,18	2,8
Serin	SER	56,7	111,7	209,8	26,86	24,04	3,5
Asparagin (n = 199)	ASN	11,9	42,5	147,4	18,97	44,66	5,0
Glutamin	GLN	271,3	532,9	886,7	131,11	24,60	4,8
Glutaminsäure	GLU	18,6	64,2	195,4	24,69	38,49	13,9
Prolin	PRO	79,4	66,8	698,4	88,73	33,26	5,3
Zitrullin	CIT	3,7	30,7	67,9	11,41	37,20	6,4
Glyzin	GLY	108,8	239,8	518,7	64,06	26,71	2,4
Alanin	ALA	183,8	447,5	813,6	107,77	24,08	1,4
a-Aminobuttersäure (n = 195)	ABA	1,9	21,1	79,7	10,74	50,89	5,2
Zystein	CYS	54,6	121,0	189,8	19,14	15,82	5,2
Valin	VAL	151,9	263,8	548,6	56,97	21,59	1,4
Methionin	MET	8,2	25,0	57,7	8,36	33,46	8,1
Isoleuzin	ILE	29,4	75,1	209,8	24,90	33,17	1,2
Leuzin	LEU	71,3	137,9	389,5	42,18	30,58	1,2
Tyrosin	TYR	17,5	70,9	153,7	20,57	29,00	4,6
Phenylalanin	PHE	32,8	64,0	163,2	14,92	23,31	6,2
Ornithin	ORN	33,8	68,9	123,8	16,80	24,36	1,1
Lysin	LYS	83,8	184,2	398,2	47,71	25,90	0,8
1-Methylhistidin (n = 25)	1 MEHIS	3,6	16,7	42,5	10,27	61,34	
Histidin	HIS	51,2	94,3	139,3	17,41	18,46	2,2
Tryptophan (n = 195)	TRY	4,1	37,3	117,3	18,89	50,63	14,2
Arginin	ARG	29,5	100,5	240,4	30,38	30,23	3,6
Summe		1773,4	3153,0	4823,6	491,06	15,57	1,1



**Abb. 5.** Zusammensetzung der freien Aminosäuren im Plasma von 200 gesunden Blutspendern ( $\bar{x} \pm s$ )

**Abbildung 2:** Abbildungen aus Schmitz JE ( 1985 ) Infusions- und Ernährungstherapie des Polytraumatisierten. Anaesthesiologie und Intensivmedizin 173: 26



## 2.3. Studienlösungen

Zur Anwendung kamen die beiden kommerziell erhältliche Aminosäurelösungen *Glamin*<sup>®</sup> (30,27 g/l N(2)-Glycyl-L-glutamin =10,27 g/l Glycin und 20,0 g/l Glutamin) der *Fa. Pharmacia* als Studienlösung und *Intrafusin*<sup>®</sup> der *Fa. Pfrimmer* als glutaminfreie Kontrolllösung. *Glamin*<sup>®</sup> kam als unveränderte Originallösung zum Einsatz,

**Tab.1:** Zusammensetzung der Infusionslösungen

<b>Aminosäurenkonzentrationen der Infusionslösungen</b>				
<b>Aminosäure</b>	<b>Intrafusin<sup>®</sup> = G</b>		<b>Glamin<sup>®</sup> = S</b>	
	g / 1000 ml	%	g / 1000 ml	%
<b>Glutamin</b>	0,0	0%	20,0	15%
<b>Alanin</b>	23,2	17%	16,0	12%
<b>Prolin</b>	12,6	9%	6,8	5%
<b>Valin</b>	4,2	3%	7,3	5%
<b>Glycin</b>	13,9	10%	11,2	8%
<b>Lysin</b>	13,5	10%	9,0	7%
<b>Leucin</b>	5,1	4%	7,9	6%
<b>Threonin</b>	4,8	4%	5,6	4%
<b>Serin</b>	12,6	9%	4,5	3%
<b>Arginin</b>	12,5	9%	11,3	8%
<b>Histidin</b>	3,1	2%	6,8	5%
<b>Isoleucin</b>	3,8	3%	5,6	4%
<b>Tyrosin</b>	2,0	1%	2,3	2%
<b>Ornithin</b>	0,0	0%	0,0	0%
<b>Glutamat</b>	13,7	10%	5,6	4%
<b>Phenylalanin</b>	3,6	3%	5,9	4%
<b>Cystin</b>	0,9	1%	0,0	0%
<b>Asparagin</b>	0,0	0%	3,4	2%
<b>Tryptophan</b>	1,9	1%	1,9	1%
<b>Citrullin</b>	0,0	0%	0,0	0%
<b>Methionin</b>	4,8	4%	5,6	4%
<b>A.-Aminobuttersäure</b>	0,0	0%	0,0	0%
<b>Aspartat</b>	0,0	0%	0,0	0%
<b>Summe</b>	136,1	100%	136,6	100%

*Intrafusin*<sup>®</sup> wurde von der hauseigenen Apotheke in seiner Konzentration so reduziert , dass sie wie *Glamin*<sup>®</sup> als 13,6 % Lösung zum Einsatz kam. Beide Lösungen wurden danach von der HSK- Apotheke mit einer einheitlichen Folie überzogen und mit einem goldenen ( Gruppe G) bzw. silbernen Ring ( Gruppe S) versehen. Die Verblindung wurde erst nach Studienende von der Apotheke aufgehoben.

Die Zusammensetzung der Lösungen kann Tabelle 1 entnommen werden ( s.o.)

## 2.4 Infusions- und Ernährungsregime

Alle Patienten erhielten das zum damaligen Zeitpunkt auf den beiden Intensivstationen übliche Behandlungsregime, lediglich die Infusions- und Ernährungstherapie wurde standardisiert und randomisiert nach folgendem Schema durchgeführt:

### **parenteral:**

Stufe 1 2/3 Elektrolytlösung während der mind. 12 h Stabilisierungsphase

Stufe 2 1000 ml GX<sup>®</sup> 24 % Lösung ( 960 kcal ) mindesten für 24 h

1000 ml Aminosäurelösung **G** oder **S**

Stufe 3 1500 ml GX<sup>®</sup> 24 % Lösung ( 1440 kcal ), wenn Glucosespiegel < 150 mg/dl

1000 ml Aminosäurelösung **G** oder **S**

Stufe 4 1500 ml GX 24<sup>®</sup> % Lösung ( 1440 kcal ), wenn Glucosespiegel < 150 mg/dl

1000 ml Aminosäurelösung **G** oder **S**

100 ml Lipoveös<sup>®</sup> ( 20% )

Stufe 5 1500 ml GX 24<sup>®</sup> % Lösung ( 1440 kcal ), wenn Glucosespiegel < 150 mg/dl

1000 ml Aminosäurelösung **G** oder **S**

250 ml Lipoveös<sup>®</sup> ( 20% ), wenn Triglyceridspiegel < 200 mg/dl

### **enteral:** wenn möglich

Stufe 1 8 x 50 ml ( = 400 kcal ) Formuladiät ( ohne Glutaminanteil), GX<sup>®</sup> 24 % um

500 ml reduziert

1000 ml Aminosäurelösung **G** oder **S**

Lipovenös<sup>®</sup> abgesetzt

Stufe 2 8 x 100 ml Formuladiät ( 800 kcal )  
GX® 24% wie Vortag ( 500 od. 1000 ml )  
500 ml Aminosäurelösung **G** oder **S**  
Lipovenös® abgesetzt

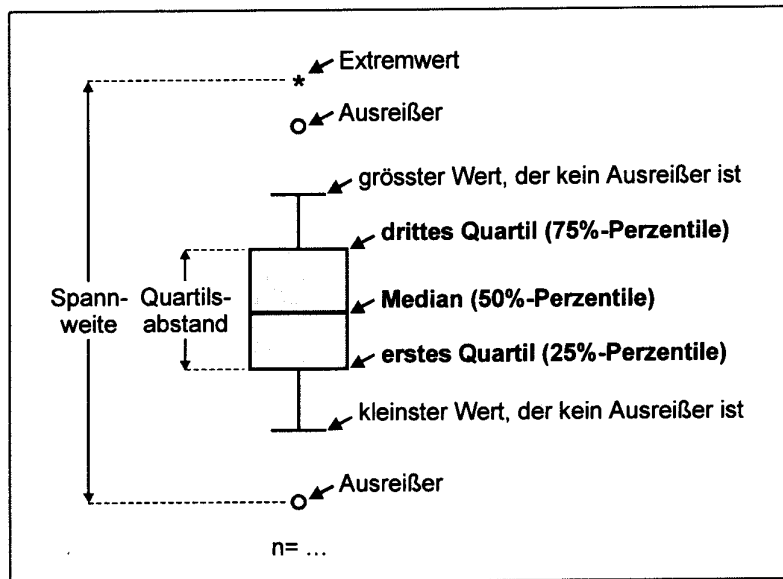
## 2.5 Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Mitarbeit des Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universität Mainz unter Verwendung des Programmsystems *SAS* (*SAS Institute Inc.*, Cary, NC, USA) Release 6.12.

Für die deskriptive Darstellung der Ergebnisse wurden für kategoriale Variablen absolute und prozentuale Häufigkeiten und für quantitative Variablen Median, 1. und 3. Quartil, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum bestimmt.

Zur Darstellung der Häufigkeitsverteilungen von quantitativen Variablen wurden Boxplots verwendet. Diese wurden unter Verwendung des Programmsystems *SPSS für Windows*® ( Fa. *SPSS Inc.*, Chicago, Illinois, USA) Release 9.0 erstellt.

Zur Darstellung wurden sog. Box-and-Whiskers Plots gewählt. In der Version 9.0 waren die graphischen Elemente wie folgt definiert: Die „Box“ wird durch das erste und das dritte Quartil begrenzt, damit liegen 50% der Messergebnisse innerhalb der Box. Ausreißer sind Werte, die mehr als eineinhalb Boxlängen ( = Quartilsabstände) oberhalb des dritten Quartils bzw. unterhalb des ersten Quartils liegen. Extremwerte sind Werte, die mehr als drei Boxlängen unter- bzw. oberhalb des ersten bzw. dritten Quartils liegen. Die „whiskers“ ( Barthaare) sind die größten bzw. kleinsten beobachteten Messwerte, die keine Ausreißer sind ( s. Abb. 3).



**Abbildung 3:** Box-and-whiskers-Plot ( schematische Darstellung):

Median = Wert der Verteilung oberhalb und unterhalb dessen je 50% der Werte liegen

Quartile Q1 / Q3 = Werte der Verteilung oberhalb und unterhalb deren 25% / 75% der Werte liegen

Quartilsabstand = Box = QA = Q3 – Q1 ( 50% der Werte)

Oberes / unteres Barthaar = 1,5 x QA außerhalb der Box = engerer Streubereich

Ausreißer = 1,5 x QA bis 3 x QA = □; Extremwerte = 3 x QA = \*.

Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen wurden mit Hilfe von Kontingenztabelle und Fishers exaktem Test ( zweiseitig) untersucht.

Bei quantitativen Variablen wurde zur Prüfung der zeitlichen Veränderung der Werte der Vorzeichentest herangezogen.

Der Gruppenvergleich quantitativer Variablen wurde mit dem Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt.

Alle statistischen Tests wurden im Sinne einer explorativen Datenanalyse verwendet. Eine Korrektur der p-Werte wurde nicht durchgeführt. P-Werte  $\leq 0.05$  wurden als statistisch auffällig angesehen.

#### Eingesetzte Abkürzungen:

n: Stichprobengröße; p: P-Werte  $\leq 0.05$ ;  $\bar{x}$  = MEAN: Mittelwert; s = STDEV: Standardabweichung; MED: Median = 50% Quartile; Q1: 1.Quartile = 25% Quartile; Q3: 3.Quartile = 75% Quartile ; MAX: Maximalwert; MIN: Minimalwert

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Daten, APACHE II – Score

Anzahl und Geschlechtsverteilung der in die Auswertung aufgenommenen Patienten können aus Tabelle 2 entnommen werden:

**Tabelle 2:** Patientenverteilung: G ( Gold) = Kontrollgruppe; S ( Silber) = Glutamingruppe

	<b>G</b>	<b>S</b>
Anzahl gesamt	62	67
Anzahl weiblich	22 ( 35,5%)	27 ( 40,3%)
Anzahl männlich	40 ( 64,5%)	40 ( 59,7%)

Alter ( Jahre), Größe ( cm), Gewicht ( kg), APACHE II – Score aus Tabelle 3:

**Tabelle 3:** Alter ( Jahre), Größe ( cm), Gewicht ( kg), APACHE II – Score; G ( Gold) = Kontrollgruppe; S ( Silber) = Glutamingruppe  
 MIN = Minimalwert; MAX = Maximalwert; MEAN = Mittelwert; STDEV = Standardabweichung; Q 1 = 25% Quartile; Q 3 = 75% Quartile; MED = Median; p = Signifikanzniveau; n = Patientenzahl

	<b>n</b>	<b>MIN</b>	<b>MAX</b>	<b>MEAN</b>	<b>STDEV</b>	<b>Q 1</b>	<b>MED</b>	<b>Q 3</b>	<b>p</b>
<b>G</b> <b>Alter</b>	61	18	87	60,0	17,2	53,0	63,0	71,0	0,53
<b>S</b>	67	20	91	57,1	18,3	44,0	61,0	72,0	
<b>G</b> <b>Größe</b>	61	160	190	172,6	8,3	168,0	170,0	176,0	0,50
<b>S</b>	66	155	190	170,1	11,0	160,0	169,0	175,0	
<b>G</b> <b>Gewicht</b>	59	58	106	76,9	15,5	63,0	74,0	90,0	0,85
<b>S</b>	63	50	110	77,7	18,3	65,0	75,0	95,0	
<b>G</b> <b>APACHE</b>	57	8	33	17,2	7,2	12,0	16,0	22,0	0,92
<b>S</b>	60	6	28	16,4	5,9	12,0	15,0	21,0	

Die beiden Gruppen erscheinen somit bezüglich dieser Ausgangsdaten nicht verschieden zu sein.

### 3.2 Aufenthalts- und Überlebensdaten

Die Daten der Überlebenden für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus können aus Tabelle 4 entnommen werden:

**Tabelle 4:** G ( Gold) = Kontrollgruppe; S ( Silber) = Glutamingruppe; Intensiv-A = Aufenthaltsdauer Intensivstation ( Tage); KH-A = Krankenhausaufenthaltsdauer ( Tage); verst. nach = Überlebenszeit der Verstorbenen ( Tage);  
MIN = Minimalwert; MAX = Maximalwert; MEAN = Mittelwert; STDEV = Standardabweichung; Q 1 = 25% Quartile; Q 3 = 75% Quartile; MED = Median; p = Signifikanzniveau; n = Patientenzahl

	<b>n</b>	<b>MIN</b>	<b>MAX</b>	<b>MEAN</b>	<b>STDV</b>	<b>Q 1</b>	<b>MED</b>	<b>Q 3</b>	<b>p</b>
<b>G</b>	52	4	36	12,2	7,9	6,0	9,5	16,5	0,56
<b>Intensiv-A</b>									
<b>S</b>	56	4	63	14,2	10,9	6,0	12,0	21,0	
<b>G</b>	51	9	71	24,2	13,7	15,0	19,0	29,0	0,43
<b>KH-A</b>									
<b>S</b>	54	7	90	26,5	16,2	17,0	21,0	29,0	
<b>G</b>	11	5	32	11,1	7,6	7,0	8,0	15,0	0,03
<b>verst. nach</b>									
<b>S</b>	12	8	167	28,2	44,3	10,5	13,5	24,0	

Es ergeben sich für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus für die Überlebenden keine signifikanten Unterschiede, die Überlebenszeit der Verstorbenen lag jedoch in Gruppe S signifikant höher, d.h. diese Patienten verstarben später.

Die Anzahl der Verstorbenen kann aus Tabelle 5 entnommen werden:

**Tabelle 5:** G ( Gold) = Kontrollgruppe; S ( Silber) = Glutamingruppe; p = Signifikanzniveau

	<b>G</b>	<b>S</b>	<b>p</b>
Anzahl gesamt	62	67	
Anzahl verstorben	11	12	1,0
Anteil %	17,7 %	17,9 %	

Hier zeigten sich keine Gruppenunterschiede, d.h. die Anzahl der Verstorbenen war in beiden Gruppen gleich.

### 3.3 Analyse der Plasmaamino säuren

#### 3.3.1 Gesamtanalysen

**Tabelle 6:** Summe der Plasmaamino säurenkonzentrationen in  $\mu\text{mol/l}$ ; G ( Gold) = Kontrollgruppe; S ( Silber) = Glutamingruppe

MIN = Minimalwert; MAX = Maximalwert; MEAN = Mittelwert; STDEV = Standardabweichung; Q 1 = 25% Quartile; Q 3 = 75% Quartile; MED = Median; p = Signifikanzniveau; n = Patientenzahl

<b>Zeitpunkt</b>	<b>N</b>	<b>MIN</b>	<b>MAX</b>	<b>MEAN</b>	<b>STDEV</b>	<b>Q 1</b>	<b>MED</b>	<b>Q 3</b>	<b>p</b>
<b>G</b> <b>0</b>	58	1143	3093	2052	490	1662	2021	2536	0,21
<b>S</b>	58	909	2941	1909	432	1633	1961	2160	
<b>G</b> <b>1</b>	57	1312	8269	3364	1232	2570	3150	3728	0,85
<b>S</b>	59	2019	6516	3253	912	2640	3095	3599	
<b>G</b> <b>2</b>	56	2266	9728	3863	1265	3114	3527	4208	0,40
<b>S</b>	59	1923	14330	3666	1801	2790	3231	3860	
<b>G</b> <b>3</b>	19	1914	4185	2976	613	2496	2862	3516	0,58
<b>S</b>	26	1885	6102	3241	915	2641	3014	3598	

Die Summe der Plasmaamino­säurenkonzentrationen, d. h. die Gesamtamino­säurenkonzentration im Plasma zu den Zeitpunkten 0, 1, 2, 3 kann Tabelle 6 entnommen werden ( s.o.).

Die Veränderungen der Gesamtamino­säurenkonzentration im Plasma zu den Zeitpunkten 1, 2, 3 gegenüber den Ausgangskonzentrationen zum Zeitpunkt 0 ( 1-0, 2-0, 3-0) können Tabelle 7 entnommen werden:

**Tabelle 7:** Veränderungen der Plasmaamino­säurenkonzentrationen in  $\mu\text{mol/l}$  zu den Zeitpunkten 1, 2, 3 gegenüber den Ausgangskonzentrationen zum Zeitpunkt 0 ( 1-0; 2-0;3-0); G ( Gold) = Kontrollgruppe; S ( Silber) = Glutamingruppe  
 MIN = Minimalwert; MAX = Maximalwert; MEAN = Mittelwert; STDEV = Standardabweichung; Q 1 = 25% Quartile; Q 3 = 75% Quartile; MED = Median; n = Patientenzahl; p = Signifikanzniveau

<b>Zeitpunkt</b>	<b>N</b>	<b>MIN</b>	<b>MAX</b>	<b>MEAN</b>	<b>STDEV</b>	<b>Q 1</b>	<b>MED</b>	<b>Q 3</b>	<b>p</b>
<b>G</b>	56	-482	5712	1336	1094	755	1124	1670	0,0001
<b>1 - 0</b>									0,70
<b>S</b>	56	-301	4490	1342	890	748	1201	1718	0,0001
<b>G</b>	55	76	8084	1800	1331	957	1622	2230	0,0001
<b>2 - 0</b>									0,64
<b>S</b>	56	-567	12248	1870	1836	897	1510	2229	0,0001
<b>G</b>	18	-505	2166	1017	766	490	1190	1531	0,0075
<b>3 - 0</b>									0,42
<b>S</b>	25	-134	3931	1303	926	804	1220	1761	0,0001

Es zeigt sich, dass es durch die in beiden Gruppen gleiche Substitution von insgesamt 136 g Aminosäuren pro Tag – wenn auch in unterschiedlicher Zusammensetzung – zu allen Zeitpunkten zu keinen Gruppenunterschieden bezüglich der Gesamtkonzentrationen der Aminosäuren im Plasma gekommen war.

Allerdings kam es zu allen Zeitpunkten zu statistisch signifikanten Konzentrationsunterschieden innerhalb der jeweiligen Gruppe gegenüber dem Ausgangswert, d.h. durch Substitution war es immer zu einem Anstieg der Gesamtkonzentrationen der Plasmaamino­säuren gekommen.



### 3.3.1.1 Absolutkonzentrationen Gruppe G

**Tabelle 8:** Aminosäurenkonzentrationen(  $\mu\text{mol/l}$ ) im Plasma: Referenzkollektiv und Gruppe G;  $\tilde{x}$  = Mittelwert, s = Standardabweichung

Aminosäure	Abkürzung	Referenzkollektiv		Gruppe G	
		$\tilde{x}$	s	$\tilde{x}$	s
Glutamin	GLN	532,9	131,1	347,3	100,8
Alanin	ALA	447,5	107,8	216,6	76,1
Prolin	PRO	66,8	88,7	153,2	79,2
Valin	VAL	263,8	57,1	207,3	72,8
Glyzin	GLY	239,8	64,1	169,2	59,6
Lysin	LYS	184,2	47,7	131,8	36,4
Leucin	LEU	137,9	42,2	117,2	45,9
Threonin	THR	136,2	32,9	79,7	29,7
Serin	SER	111,7	26,9	71,6	29,4
Arginin	ARG	100,5	30,4	49,6	20,3
Histidin	HIS	94,3	17,4	57,8	12,6
Isoleucin	ILE	75,1	24,9	51,9	24,9
Tyrosin	TYR	70,9	20,6	54,5	15,6
Ornitin	ORN	68,9	16,8	53,2	29,8
Glutaminsäure	GLU	64,2	24,7	70,4	38,6
Phenylalanin	PHE	64,0	14,9	86,7	24,1
Zystein	CYS	121,0	19,1	14,4	12,2
Asparagin	ASN	42,5	18,9	29,6	10,1
Tryptophan	TRY	37,3	18,9	33,4	21,1
Zitrullin	CITR	30,7	11,4	8,8	6,9
Methionin	MET	25,0	8,4	25,5	16,7
$\alpha$ -Aminobuttersäure	AABA	21,1	10,5	18,8	12,2
Asparaginsäure	ASP	42,5	4,5	3,9	6,1
<b>Summe</b>		<b>3153,0</b>	839,9	<b>2052,4</b>	781,1

Bei der Gesamtanalyse der Plasmaamino­säuren zeigte sich zum Zeitpunkt 0 ( Ausgangswerte nach Stabilisierungsphase) in der Gruppe G ( *Intrafusin*® = Kontrollgruppe) eine gegenüber dem Referenzkollektiv ( 28) niedrigere Gesamtamino­säurenkonzentra­

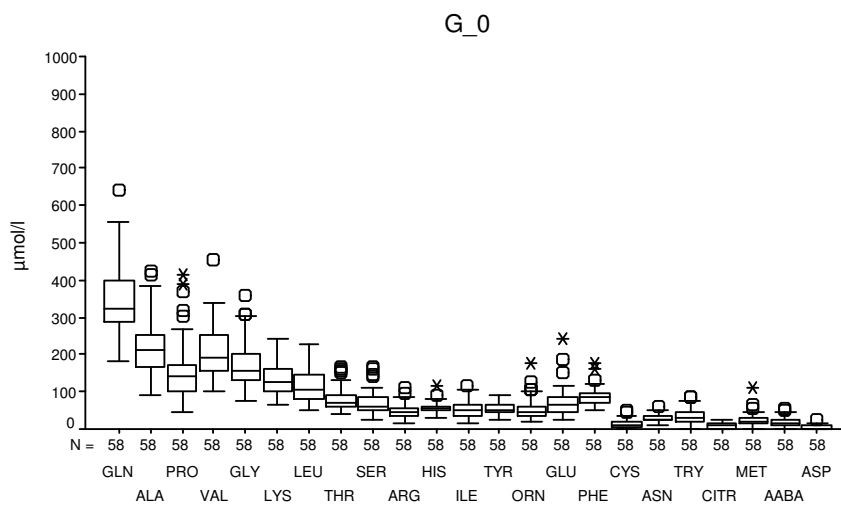
tion im Plasma ( 2,05 mmol/l vs. 3,15 mmol/l ). Alle Aminosäurekonzentrationen lagen mit Ausnahme von Prolin, Glutamat und Phenylalanin unter denen des Referenzkollektivs, wobei die Standardabweichungen in Summe nicht über denen des Referenzkollektivs lagen. Exakte statistische Aussagen lassen sich jedoch nicht machen, da die Einzelwerte des Referenzkollektivs nicht mehr in Erfahrung gebracht werden konnten.

In den folgenden graphischen Gesamtanalysen der Plasmaamino­säuren werden diese zunächst als Absolutwerte (  $\mu\text{mol/l}$  ) dargestellt.

Dabei erfolgt zunächst immer die Darstellung zu dem jeweiligem Zeitpunkt 0, 1, 2, 3 ( s.S. 15), gefolgt von der Darstellung der Differenz des jeweiligen Zeitpunktes zum Zeitpunkt 0, d.h. der jeweiligen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ( 1-0, 2-0, 3-0).

Die Darstellung erfolgt als Box-and-Whiskers Plots, \* sind Extremwerte,  $\square$  sind Ausreißer ( s.S. 19).

I



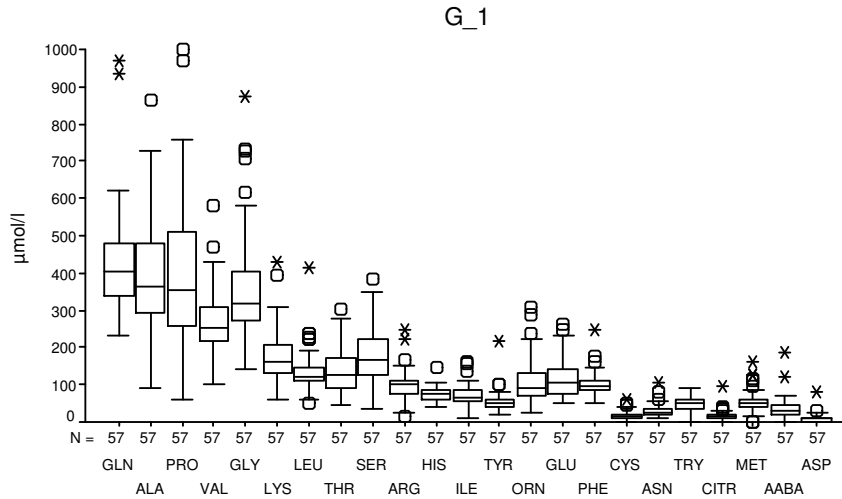
**Abbildung 4:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Absolutwerte (  $\mu\text{mol/l}$  )

G\_0 = Zeitpunkt 0 = Ausgangswerte, Gruppe G; n = 58

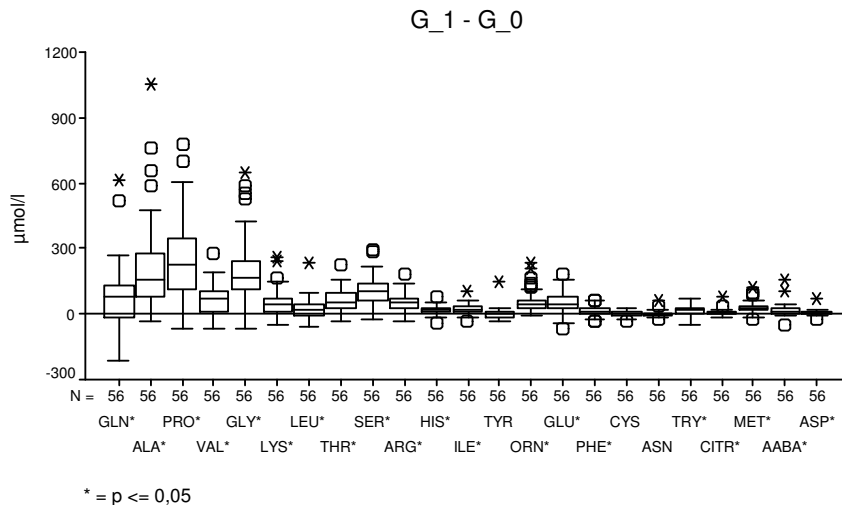
Gesamtamino­säurenkonzentration: 2,05 mmol/l

\* = Extremwert;  $\square$  = Ausreißer

Zum **Zeitpunkt 1** (nach 24 h ) kam es in Gruppe G zu einem Anstieg der Gesamtplasmaamino­säuren ( 3,36 mmol/l ) in den Bereich des Normkollektivs ( 3,15 mmol/l), nahezu alle Aminosäuren lagen signifikant über ihrem Ausgangswert ( s. Abb.6). Es kam aber auch zu einer zunehmenden individuellen Streuung der Einzelamino­säurenkonzentrationen mit Abweichungen vor allem über den oberen Normbereich hinaus.



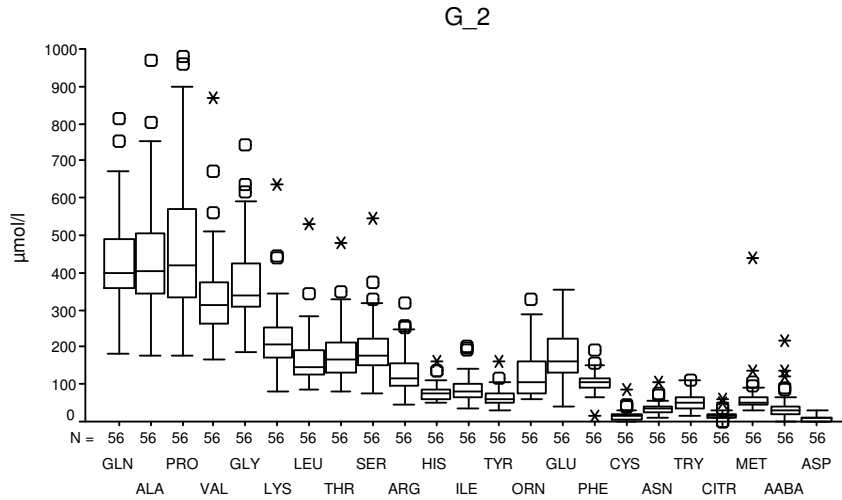
**Abbildung 5:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Absolutwerte ( µmol/l),  
 G\_1 =Zeitpunkt 1 ( nach 24 h), Gruppe G; n = 57  
 Gesamtamino­säurenkonzentration: 3,36 mmol/l;  
 \* = Extremwert; □ = Ausreißer



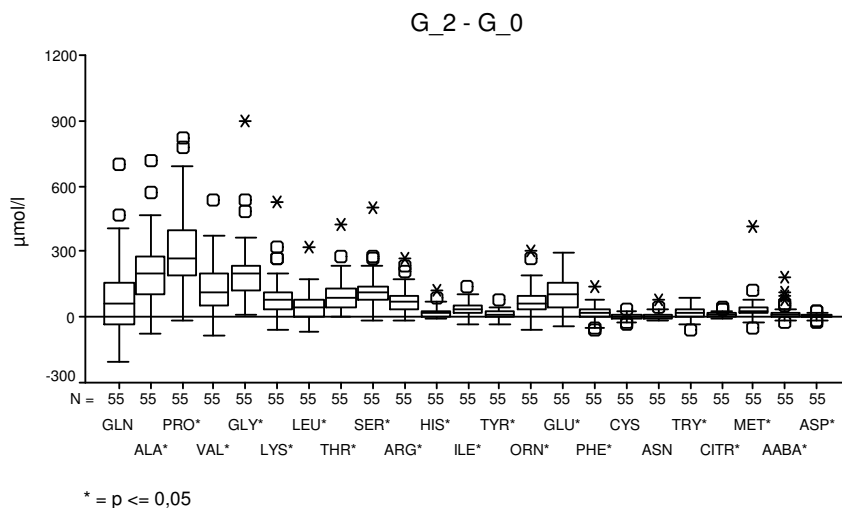
\* = p <= 0,05

**Abbildung 6:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Absolutwerte ( µmol/l)  
 G\_1 – G\_0 = Differenz nach 24 h zu den Ausgangswerten, Gruppe G; n = 57

Zum **Zeitpunkt 2** (nach 4 Tagen) kam es in Gruppe G nur noch zu einem geringen Anstieg der Gesamtplasmaamino­säuren ( 3,86 mmol/l ), die hohe individuelle Streuung der Einzelamino­säurenkonzentrationen mit Abweichungen vor allem über den oberen Normbereich hinaus, bestand weiterhin, nahezu alle Aminosäuren lagen weiterhin über ihrem Ausgangswert.

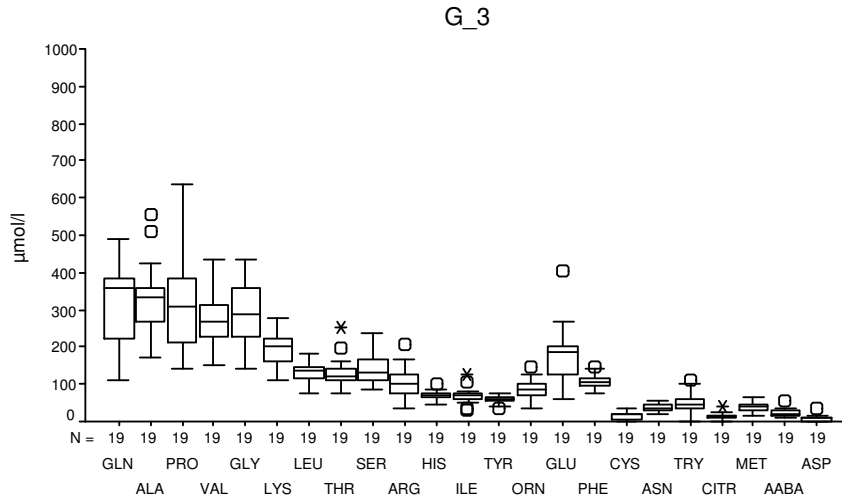


**Abbildung 7:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Absolutwerte ( µmol/l),  
G\_2 =Zeitpunkt 2 ( nach 4 Tagen), Gruppe G,  
Gesamtamino­säurenkonzentration: 3,86 mmol/l; n = 56  
\* = Extremwert; □ = Ausreißer

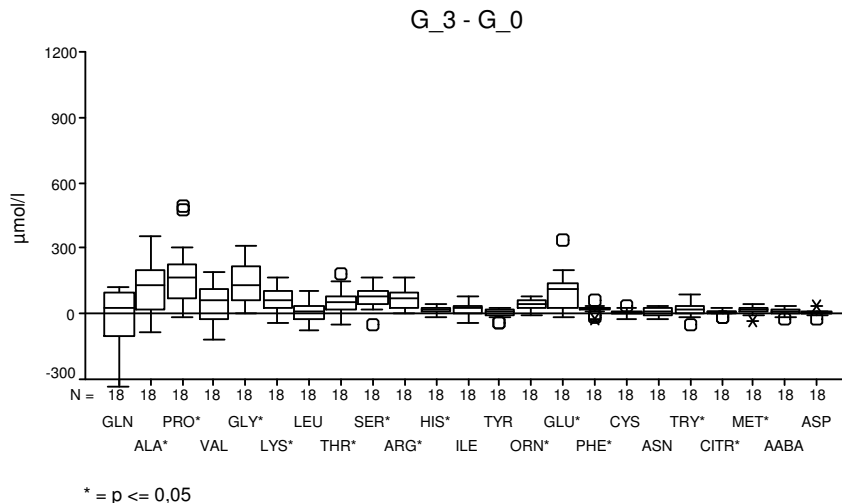


\* = p <= 0,05  
**Abbildung 8:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Absolutwerte ( µmol/l)  
G\_2 – G\_0 = Differenz nach 4 Tagen zu den Ausgangswerten, Gruppe G; n = 56  
\* = Extremwert; □ = Ausreißer

Zum **Zeitpunkt 3** (nach 10 Tagen) kam es in Gruppe G zu einem geringen Abfall der Gesamtplasmaamino­säuren ( 2,97 mmol/l ), auf das Niveau des Referenzkollektivs, die hohe individuelle Streuung der Einzelamino­säurenkonzentrationen bestand nicht mehr, nahezu alle Aminosäuren lagen dabei weiterhin über ihrem Ausgangswert.



**Abbildung 9:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Absolutwerte ( µmol/l),  
G\_3 = Zeitpunkt 3 ( nach 10 Tagen), Gruppe G,  
Gesamtamino­säurenkonzentration: 2,97 mmol/l; n = 19  
\* = Extremwert; □ = Ausreißer

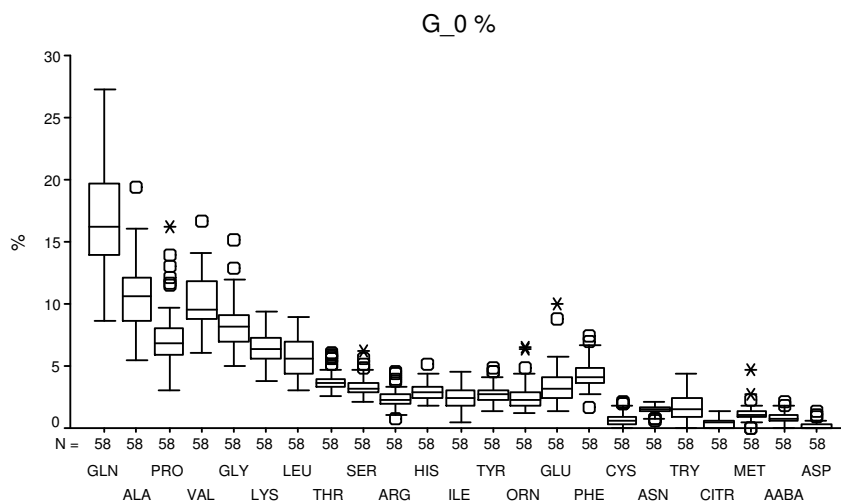


**Abbildung 10:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Absolutwerte ( µmol/l)  
G\_3 – G\_0 = Differenz nach 10 Tagen zu den Ausgangswerten, Gruppe G; n = 19  
\* = Extremwert; □ = Ausreißer

### 3.3.1.2 Relativkonzentrationen Gruppe G

Bei der Gesamtanalyse der Relativkonzentrationen der Plasmaamino­säuren werden der Anteil der Einzelamino­säurenkonzentration an der Gesamtamino­säurenkonzentration im Plasma dargestellt, d. h. die Einzelamino­säuren werden in ihrem relativen ( prozentua­len) Verhältnis zueinander dargestellt.

Zum **Zeitpunkt 0** (Ausgangswerte nach Stabilisierungsphase ) zeigt sich in Gruppe G ( Intrafusin® = Kontrollgruppe) eine dem Referenzkollektiv ( 28 ) entsprechende relative ( prozentuale) Zusammensetzung der Aminosäuren ( s.S.16). Exakte statistische Aussagen lassen sich jedoch nicht machen, da die Einzelwerte des Referenzkollektivs nicht mehr in Erfahrung gebracht werden konnten.



**Abbildung 11:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Prozentualwerte (%)

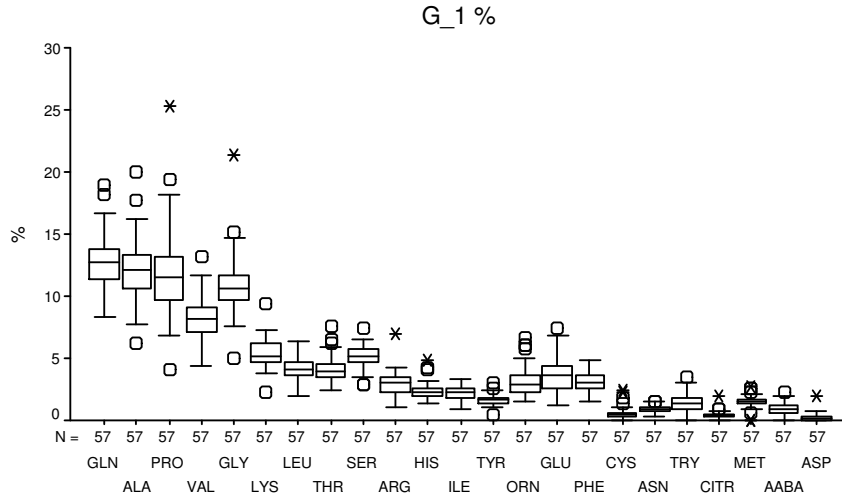
G\_0 = Zeitpunkt 0, Gruppe G, n = 58

\* = Extremwert; □ = Ausreißer

In den folgenden Abbildungen sind diese Relativkonzentrationen der einzelnen Amino­säuren zu den verschiedenen Zeitpunkten, sowie deren Veränderungen zu ihren Ausgangswerten als Differenz dargestellt.

Die Darstellung erfolgt als Box-and-Whiskers Plots, \* sind Extremwerte, □ sind Ausreißer ( s.S. 19).

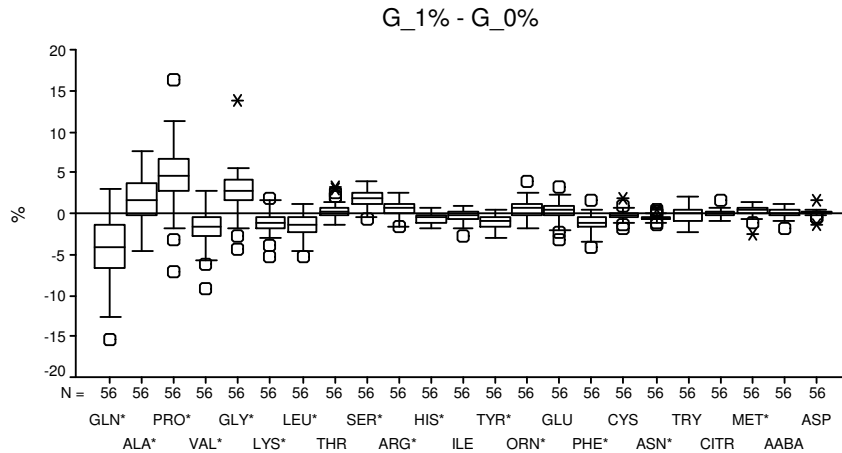
Zum **Zeitpunkt 1** (nach 24 h ) kam es in Gruppe G zu einem signifikanten, relativen ( im Verhältnis zu den anderen Aminosäuren) Abfall von Glutamin, Valin, Lysin, Leucin, Histidin, Tyrosin, Phenylalanin und Asparagin bei signifikantem Anstieg von Alanin, Prolin, Glycin, Serin, Ornitin und Methionin.



**Abbildung 12:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Prozentualwerte ( %)

G\_1 = Zeitpunkt 1 ( nach 24 h), Gruppe G; n = 57

\* = Extremwert; □ = Ausreißer



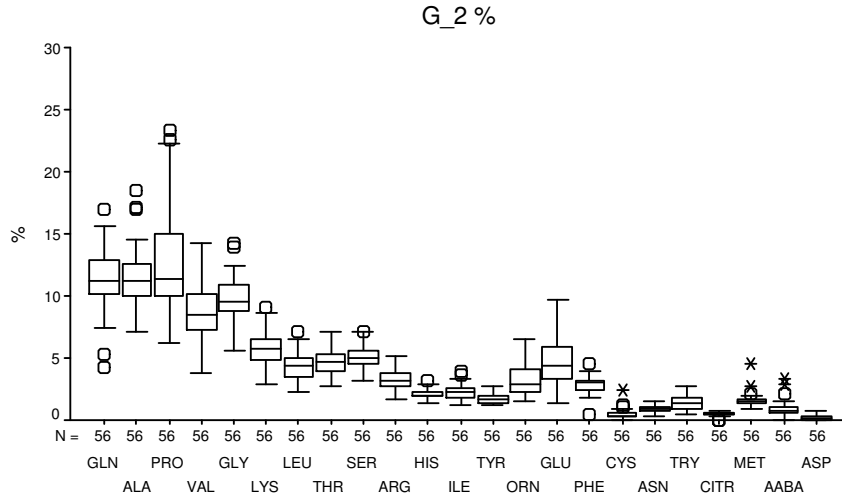
\* = p <= 0,05

**Abbildung 13:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Prozentualwerte ( %)

G\_1% -G\_0% = Zeitpunkt nach 24 h – Ausgangswerte, Gruppe G; n = 57

\* = Extremwert; □ = Ausreißer

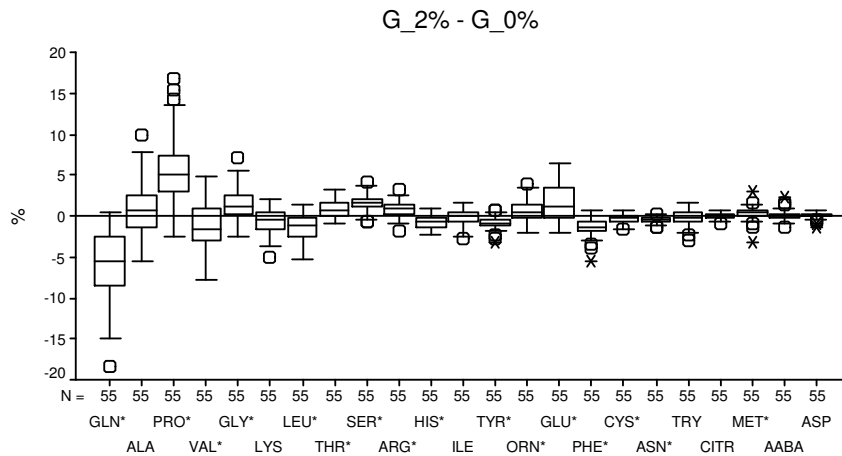
Zum **Zeitpunkt 2** bestand weiterhin ein signifikanter, relativer Abfall bei Glutamin und Valin sowie ein Anstieg bei Prolin, Glycin und Serin, sowie ein jetzt signifikanter Anstieg beim Glutamat.



**Abbildung 14:** Plasmaamino säurenkonzentration, Prozentualwerte (%)

G\_2 = Zeitpunkt 2 ( nach 4 Tagen), Gruppe G; n = 56

\* = Extremwert; □ = Ausreißer



\* =  $p \leq 0,05$

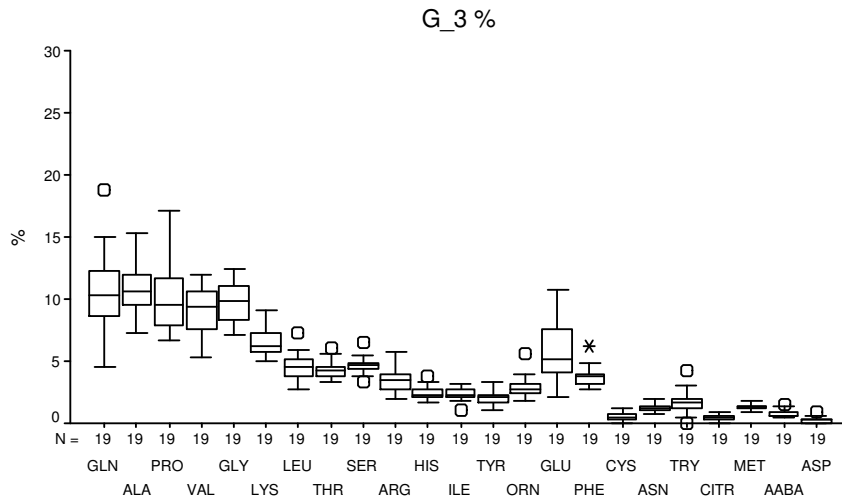
**Abbildung 15:** Plasmaamino säurenkonzentration, Prozentualwerte (%)

G\_2% -G\_0% = Zeitpunkt nach 4 Tagen – Ausgangswerte, Gruppe G; n = 56

\* = Extremwert; □ = Ausreißer



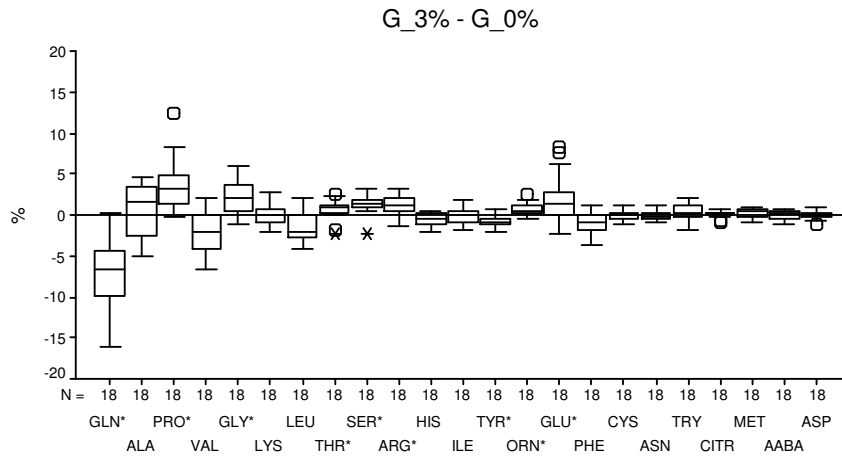
Zum **Zeitpunkt 3** bestanden diese Veränderungen in geringerem Ausmaß weiter, auffällig weiterhin der Abfall beim Glutamin sowie der Anstieg beim Glutamat.



**Abbildung 16:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Prozentualwerte (%)

G\_3 = Zeitpunkt 3 ( nach 10 Tagen), Gruppe G; n = 19

\* = Extremwert; □ = Ausreißer



\* = p <= 0,05

**Abbildung 17:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Prozentualwerte (%)

G\_3% - G\_0% = Zeitpunkt nach 10 Tagen – Ausgangswerte, Gruppe G; n = 19

\* = Extremwert; □ = Ausreißer

### 3.3.1.3 Absolutkonzentrationen Gruppe S

Bei der Gesamtanalyse der Plasmaamino­säuren zeigte sich zum Zeitpunkt 0 ( Ausgangswerte nach Stabilisierungsphase ) in der Gruppe S ( *Glamin*® = Verumgruppe ) ebenfalls wie in Gruppe G eine gegenüber dem Referenzkollektiv ( 28) deutlich ernied-

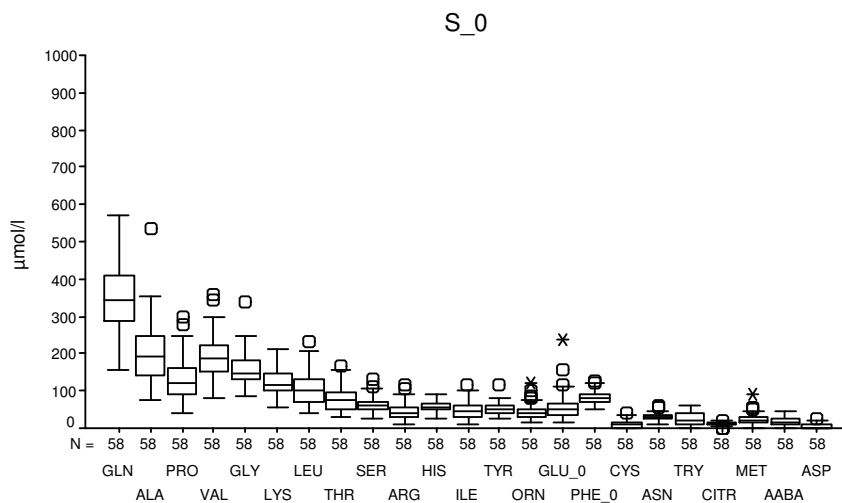
**Tabelle 9:** Aminosäurenkonzentrationen(  $\mu\text{mol/l}$ ) im Plasma: Normkollektiv und Gruppe S  
 $\bar{x}$  = Mittelwert, s = Standardabweichung

Aminosäure	Abkürzung	Referenzkollektiv		Gruppe S	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Glutamin	GLN	532,9	131,1	344,3	86,7
Alanin	ALA	447,5	107,8	201,2	84,1
Prolin	PRO	66,8	88,7	131,8	57,0
Valin	VAL	263,8	57,1	191,6	61,1
Glyzin	GLY	239,8	64,1	156,9	45,6
Lysin	LYS	184,2	47,7	127,6	38,0
Leucin	LEU	137,9	42,2	106,4	41,9
Threonin	THR	136,2	32,9	79,7	32,4
Serin	SER	111,7	26,9	62,5	20,7
Arginin	ARG	100,5	30,4	45,1	21,8
Histidin	HIS	94,3	17,4	56,9	13,6
Isoleucin	ILE	75,1	24,9	47,4	24,5
Tyrosin	TYR	70,9	20,6	50,9	16,2
Ornitin	ORN	68,9	16,8	45,8	20,1
Glutaminsäure	GLU	64,2	24,7	57,5	35,3
Phenylalanin	PHE	64,0	14,9	82,9	17,4
Zystein	CYS	121,0	19,1	11,0	10,2
Asparagin	ASN	42,5	18,9	30,3	9,6
Tryptophan	TRY	37,3	18,9	24,6	19,9
Zitrullin	CITR	30,7	11,4	9,7	5,6
Methionin	MET	25,0	8,4	23,5	14,2
$\alpha$ -Aminobuttersäure	AABA	21,1	10,5	18,4	10,9
Asparaginsäure	ASP	42,5	4,5	3,8	6,2
<b>Summe</b>		<b>3153,0</b>	839,9	<b>1909,8</b>	693,0

rigte Gesamtaminosäurekonzentration im Plasma. ( 1,91 mmol/l vs. 3,15 mmol/l). Alle Aminosäurekonzentrationen lagen mit Ausnahme von Prolin und Phenylalanin unter denen des Referenzkollektivs, wobei die Standardabweichungen in Summe nicht über denen des Referenzkollektivs lagen. Exakte statistische Aussagen lassen sich jedoch nicht machen, da die Einzelwerte des Referenzkollektivs nicht mehr in Erfahrung gebracht werden konnten.

In den folgenden Abbildungen sind wieder zunächst die Absolutkonzentrationen der einzelnen Aminosäuren zu den verschiedenen Zeitpunkten, sowie folgend deren Veränderungen zu ihren Ausgangswerten als Differenz dargestellt:

Die Darstellung erfolgt als Box-and-Whiskers Plots, \* sind Extremwerte, □ sind Ausreißer ( s.S. 19).



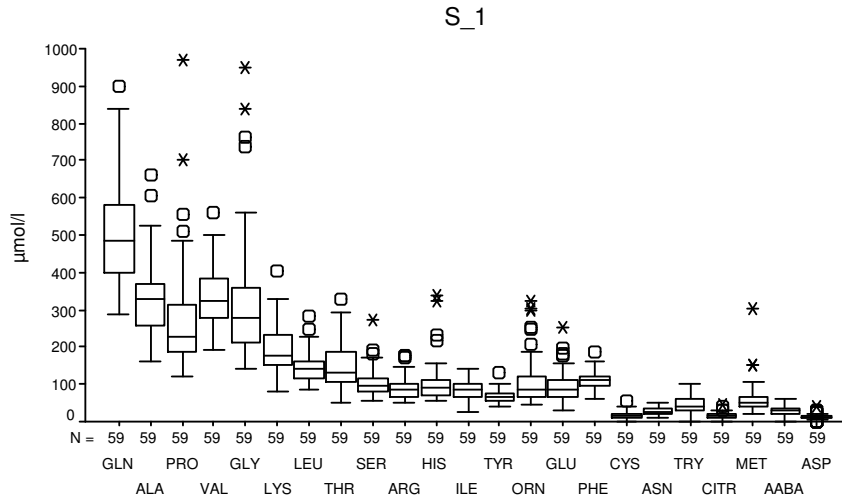
**Abbildung 18:** Plasmaaminosäurenkonzentration, Absolutwerte ( µmol/l)

S\_0 = Zeitpunkt 0 = Ausgangswerte, Gruppe S

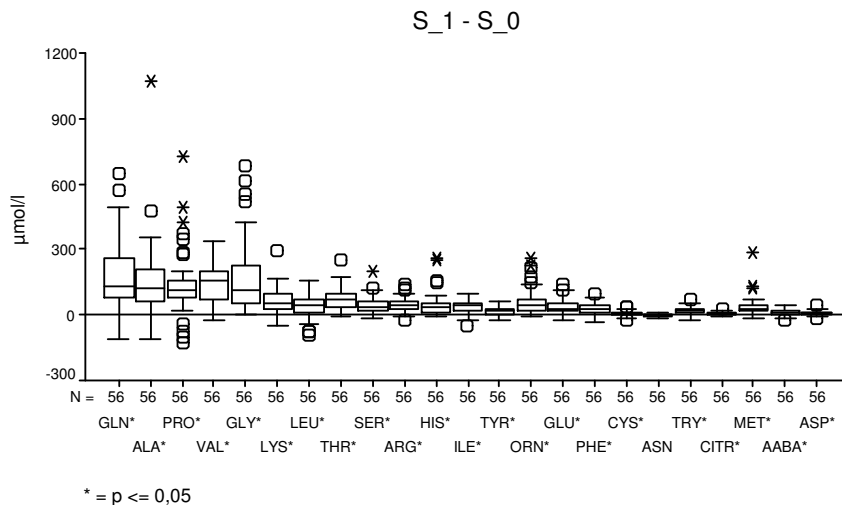
Gesamtaminosäurenkonzentration: 1,91 mmol/l, n = 58

\* = Extremwert; □ = Ausreißer

Zum **Zeitpunkt 1** (nach 24 h ) kam es in Gruppe S ebenfalls wie in Gruppe G zu einem Anstieg der Gesamtplasmaamino­säuren ( 3,25 mmol/l ) in den Bereich des Referenzkollektivs. Fast alle Einzelamino­säurenkonzentrationen lagen signifikant über denen der Ausgangswerte ( s. Abb.20). Ersichtlich wird in den Darstellungen ebenfalls wieder eine zunehmende individuelle Streuung der Einzelamino­säurenkonzentrationen mit Abweichungen vor allem über den oberen Normbereich hinaus.

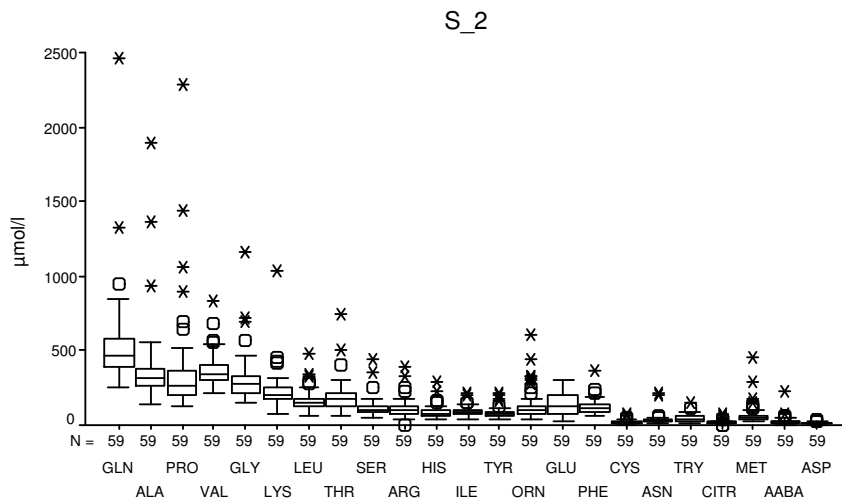


**Abbildung 19:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Absolutwerte ( µmol/l),  
 S\_1 =Zeitpunkt 1 ( nach 24 h), Gruppe S,  
 Gesamtamino­säurenkonzentration: 3,25 mmol/l; n = 59  
 \* = Extremwert; □ = Ausreißer

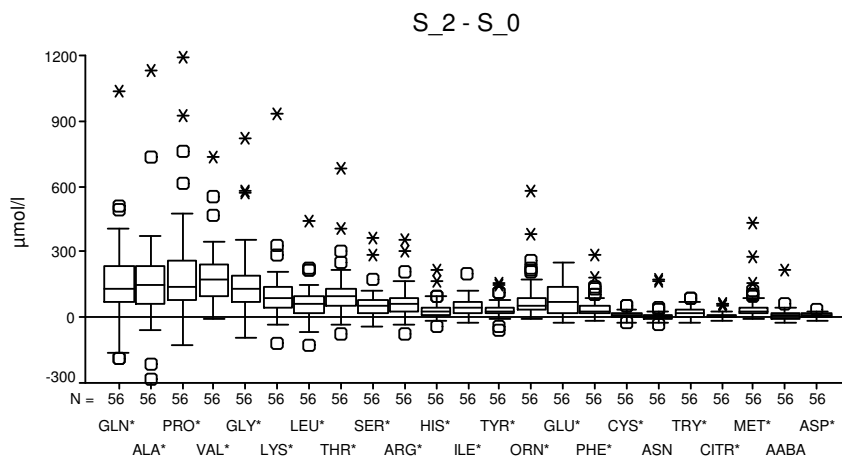


**Abbildung 20:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Absolutwerte ( µmol/l)  
 S\_1 – S\_0 = Differenz nach 24 h zu den Ausgangswerten, Gruppe S; n = 56  
 \* = Extremwert; □ = Ausreißer

Zum **Zeitpunkt 2** (nach 4 Tagen) kam es gegenüber Zeitpunkt 1 in Gruppe S ebenfalls nur noch zu einem geringen Anstieg der Gesamtplasmaamino­säuren ( 3,67 mmol/l ), nahezu alle Aminosäurenkonzentrationen lagen signifikant über ihren Ausgangswerten, die hohe individuelle Streuung der Einzelamino­säurenkonzentrationen mit Abweichungen vor allem über den oberen Normbereich hinaus, bestand weiterhin. Zwei Extremwerte machten eine 2,5fache Komprimierung der Ordinate erforderlich.



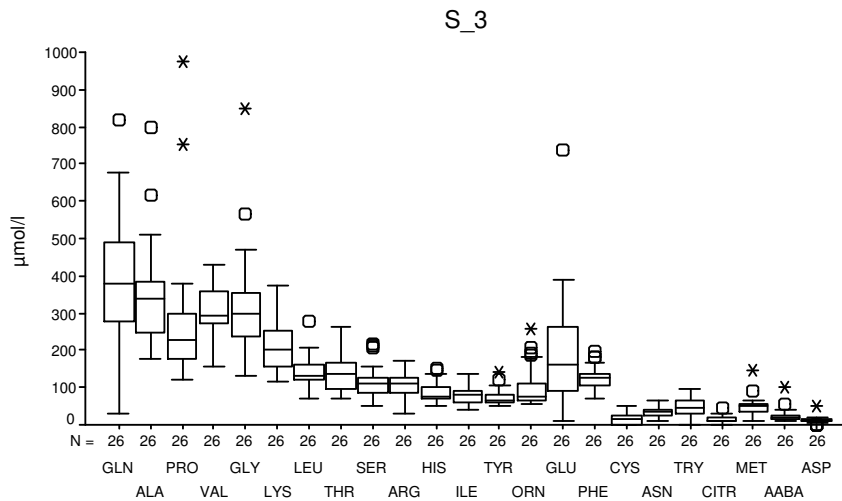
**Abbildung 21:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Absolutwerte ( µmol/l),  
 S\_2 = Zeitpunkt 2 ( nach 4 Tagen), Gruppe S,  
 Gesamtamino­säurenkonzentration: 3,67 mmol/l; n = 59  
 \* = Extremwert; □ = Ausreißer



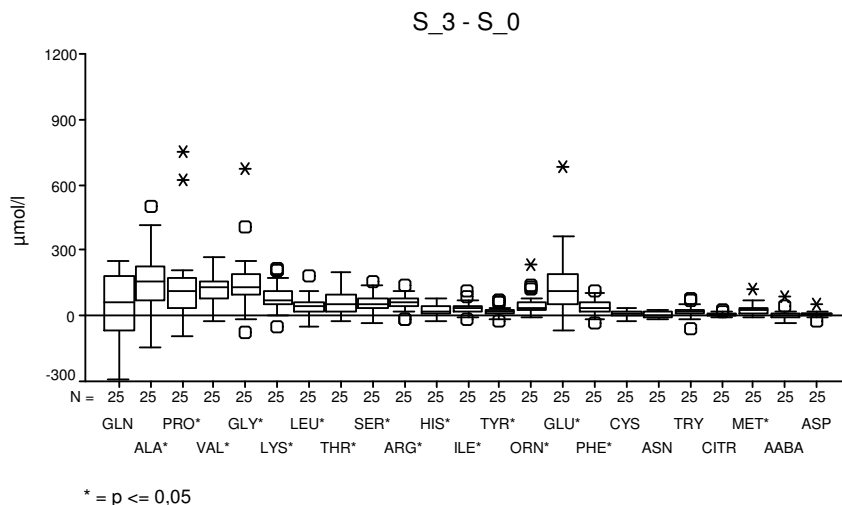
\* = p <= 0,05

**Abbildung 22:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Absolutwerte ( µmol/l)  
 S\_2 – S\_0 = Differenz nach 4 Tagen zu den Ausgangswerten, Gruppe S; n = 56  
 \* = Extremwert; □ = Ausreißer

Zum **Zeitpunkt 3** (nach 10 Tagen) kam es in Gruppe S ebenfalls wieder zu einem geringen Abfall der Gesamtplasmaamino­säuren ( 3,24 mmol/l ), auf das Niveau des Referenzkollektivs, nahezu alle Aminosäurenkonzentrationen lagen über ihren Ausgangswerten, die hohe individuelle Streuung der Einzelamino­säurenkonzentrationen war zurückgegangen, jedoch noch mit einzelnen deutlichen Abweichungen über den oberen



**Abbildung 23:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Absolutwerte ( µmol/l), S\_3 = Zeitpunkt 3 ( nach 10 Tagen), Gruppe S, Gesamtamino­säurenkonzentration: 3,24 mmol/l; n = 26  
\* = Extremwert; □ = Ausreißer



\* = p <= 0,05

**Abbildung 24:** Plasmaamino­säurenkonzentration, Absolutwerte ( µmol/l) S\_3 – S\_0 = Differenz nach 10 Tagen zu den Ausgangswerten, Gruppe S; n = 26  
\* = Extremwert; □ = Ausreißer

Normbereich hinaus. Auffällig zudem ein signifikanter Anstieg (Median 160  $\mu\text{mol/l}$ ) mit großer Streuung beim Glutamat.

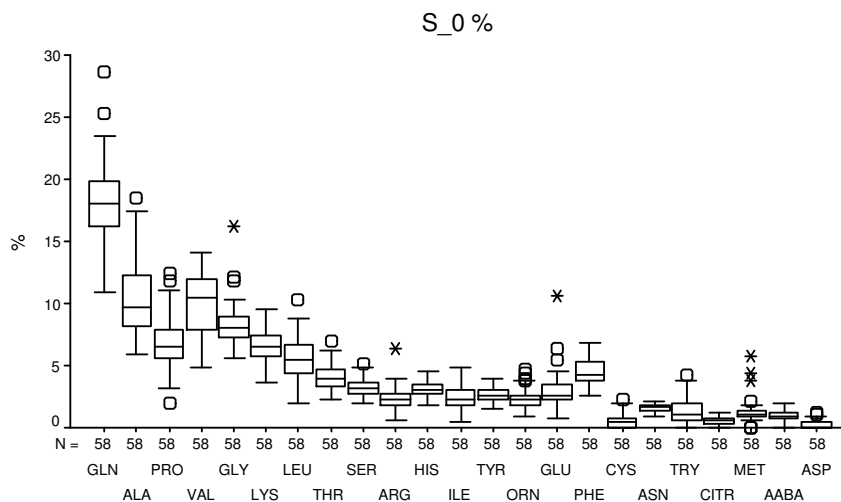
### 3.3.1.4 Relativkonzentrationen Gruppe S

Bei der Gesamtanalyse der Relativkonzentrationen der Plasmaamino-säuren zeigte sich zum **Zeitpunkt 0** (Ausgangswerte nach Stabilisierungsphase) in der Gruppe S (Gla-min® = Verumgruppe) ebenfalls eine dem Referenzkollektiv (28) entsprechende relative (prozentuale) Zusammensetzung der Aminosäuren.

Exakte statistische Aussagen lassen sich jedoch nicht machen, da die Einzelwerte des Normkollektivs nicht mehr in Erfahrung gebracht werden konnten.

In den folgenden Abbildungen sind diese Relativkonzentrationen der einzelnen Amino-säuren zu den verschiedenen Zeitpunkten, sowie deren Veränderungen zu ihren Aus-gangswerten als Differenz dargestellt.

Die Darstellung erfolgt als Box-and-Whiskers Plots, \* sind Extremwerte, □ sind Aus-reißer (s.S. 19).

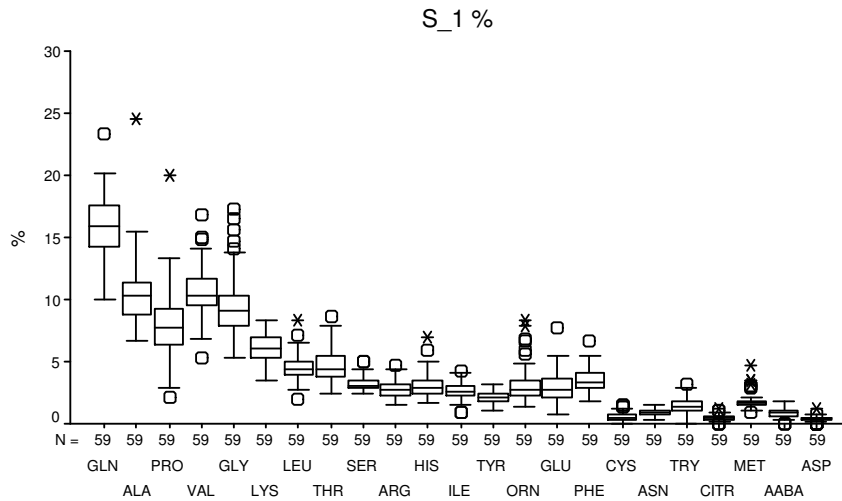


**Abbildung 25:** Plasmaamino-säurenkonzentration, Prozentualwerte (%)

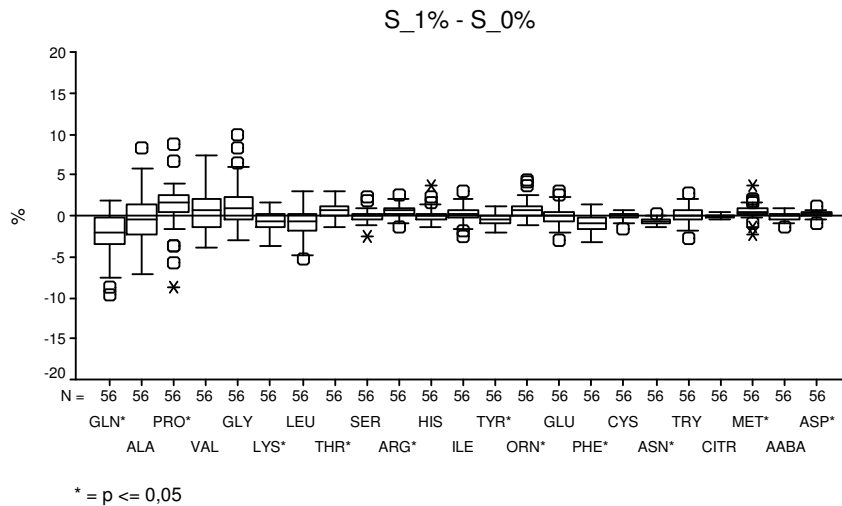
S\_0 = Zeitpunkt 0, Gruppe S; n = 58

\* = Extremwert; □ = Ausreißer

Zum **Zeitpunkt 1** (nach 24 h) kam es in Gruppe S zu einem signifikanten relativen (im Verhältnis zu den anderen Aminosäuren) Abfall von Glutamin, Lysin, Tyrosin, Phenylalanin und Asparagin bei signifikantem Anstieg von Prolin, Threonin, Arginin, Ornithin, Serin, Ornitin, Methionin und Asparaginsäure.



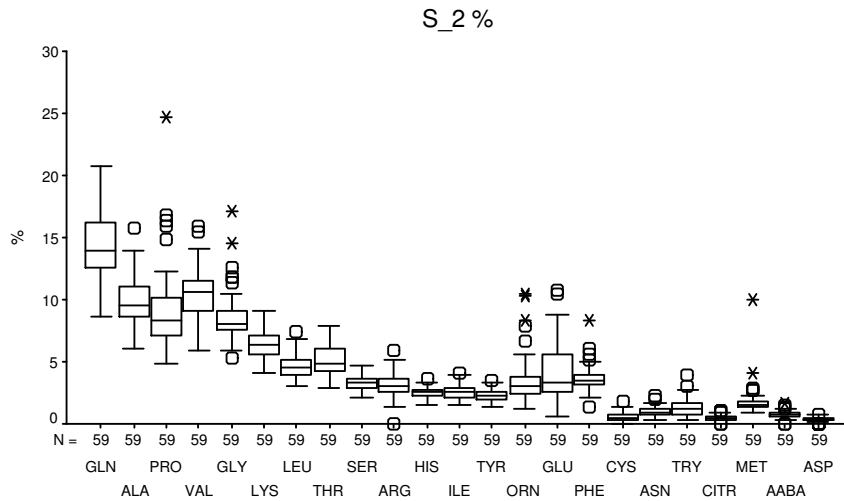
**Abbildung 26:** Plasmaamino säurenkonzentration, Prozentualwerte (%)  
 S\_1 = Zeitpunkt 1 ( nach 24 h), Gruppe S; n = 59  
 \* = Extremwert; □ = Ausreißer



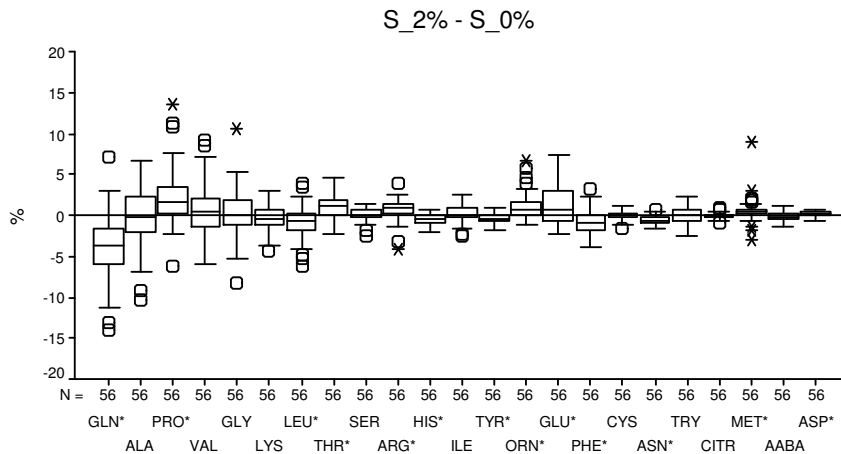
\* = p <= 0,05  
**Abbildung 27:** Plasmaamino säurenkonzentration, Prozentualwerte (%)  
 S\_1% - S\_0% = Differenz nach 24 h zu den Ausgangswerten, Gruppe S; n = 56  
 \* = Extremwert; □ = Ausreißer



Zum **Zeitpunkt 2** bestand ein signifikanter relativer Abfall bei Glutamin , Leucin, Tyrosin und Asparagin sowie ein Anstieg bei Prolin, Arginin, Ornithin sowie ein jetzt ebenfalls signifikanter Anstieg beim Glutamat.



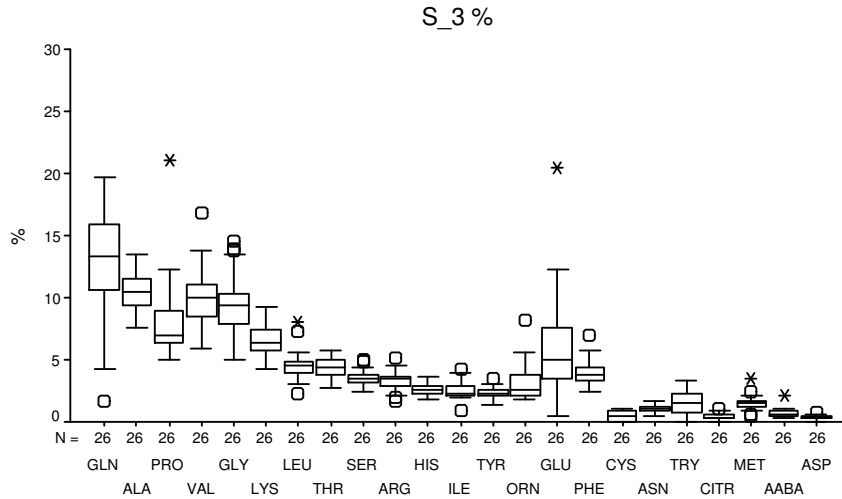
**Abbildung 28:** Plasmaamino säurenkonzentration, Prozentualwerte ( %) S\_2 = Zeitpunkt 2 ( nach 4 Tagen), Gruppe S; n = 59 \* = Extremwert; □ = Ausreißer



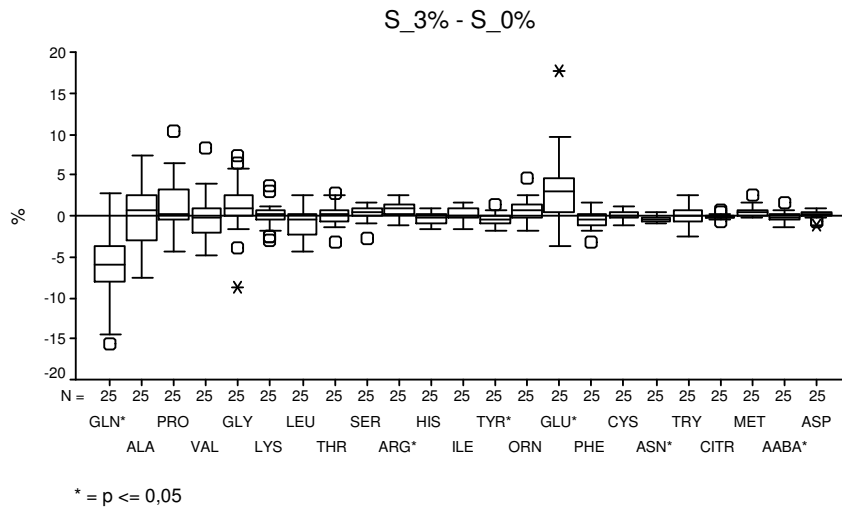
\* = p <= 0,05

**Abbildung 29:** Plasmaamino säurenkonzentration, Prozentualwerte ( %) S\_2% - S\_0% = Zeitpunkt nach 4 Tagen – Ausgangswerte, Gruppe S; n = 56 \* = Extremwert; □ = Ausreißer

Zum **Zeitpunkt 3** waren diese Veränderungen weitgehend verschwunden, wie in der Kontrollgruppe bestand weiterhin ein signifikanter Abfall beim Glutamin sowie ein signifikanter Anstieg beim Glutamat.



**Abbildung 30:** Plasmaamino säurenkonzentration, Prozentualwerte (%)  
 S\_3 = Zeitpunkt 3 ( nach 10 Tagen), Gruppe S; n = 26  
 \* = Extremwert; □ = Ausreißer



\* = p <= 0,05  
**Abbildung 31:** Plasmaamino säurenkonzentration, Prozentualwerte (%)  
 S\_3% - S\_0% = Zeitpunkt nach 10 Tagen – Ausgangswerte, Gruppe S; n = 25  
 \* = Extremwert; □ = Ausreißer

### 3.3.2 Einzelanalysen

Bei der Analyse der einzelnen Aminosäuren erfolgt die graphische Darstellung immer nach folgendem Schema:

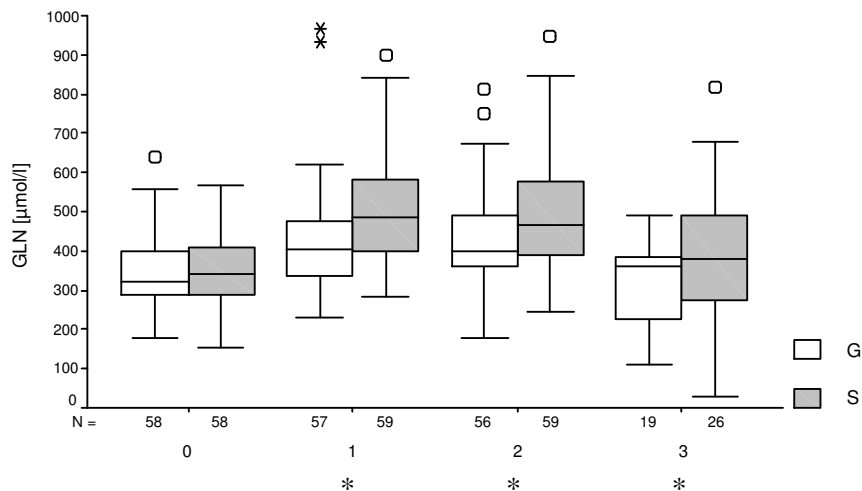
- 1.** Plasmakonzentrationen der Aminosäure zu den 4 Messzeitpunkten, absolut ( $\mu\text{mol/l}$ );  
\* zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zwischen den beiden Gruppen G und S an.
- 2.** Plasmakonzentrationen der Aminosäure zu den 4 Messzeitpunkten, prozentual (%);  
\* zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zwischen den beiden Gruppen G und S an.
- 3.** Änderungen der Plasmakonzentrationen der Aminosäure gegenüber dem 0-Wert, absolut ( $\mu\text{mol/l}$ );  
\* obere Reihe zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zum Ausgangswert für die einzelne Aminosäure an  
\* untere Reihe zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zwischen den beiden Gruppen G und S bezüglich ihrer Veränderung zum Ausgangswert an.
- 4.** Änderungen der Plasmakonzentrationen der Aminosäure gegenüber dem 0-Wert, prozentual (%);  
\* obere Reihe zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zum Ausgangswert für die einzelne Aminosäure an  
\* untere Reihe zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zwischen den beiden Gruppen G und S bezüglich ihrer Veränderung zum Ausgangswert an.

N = Anzahl der Patienten

\* = Extremwert; □ = Ausreißer

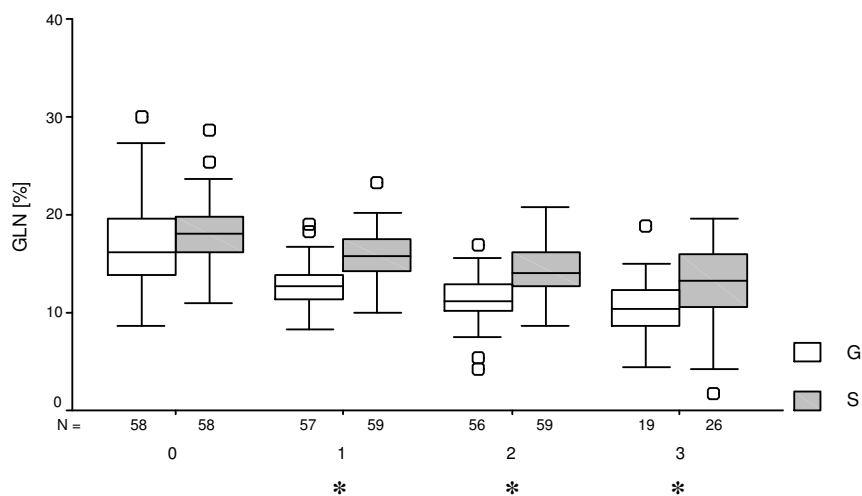
### 3.3.2.1 Glutamin

Die Ausgangswerte in beiden Gruppen unterscheiden sich nicht, liegen jedoch unter den Werten des Referenzkollektivs ( 28). Unter Substitution zeigen sich sowohl bei absoluter als auch prozentualer Analyse zu den nachfolgenden Zeitpunkten in Gruppe S signifikant höhere Glutaminspiegel als in Gruppe G:



**Abbildung 32:** Plasmaamino säurekonzentration Glutamin, Absolutwerte ( µmol/l) Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3

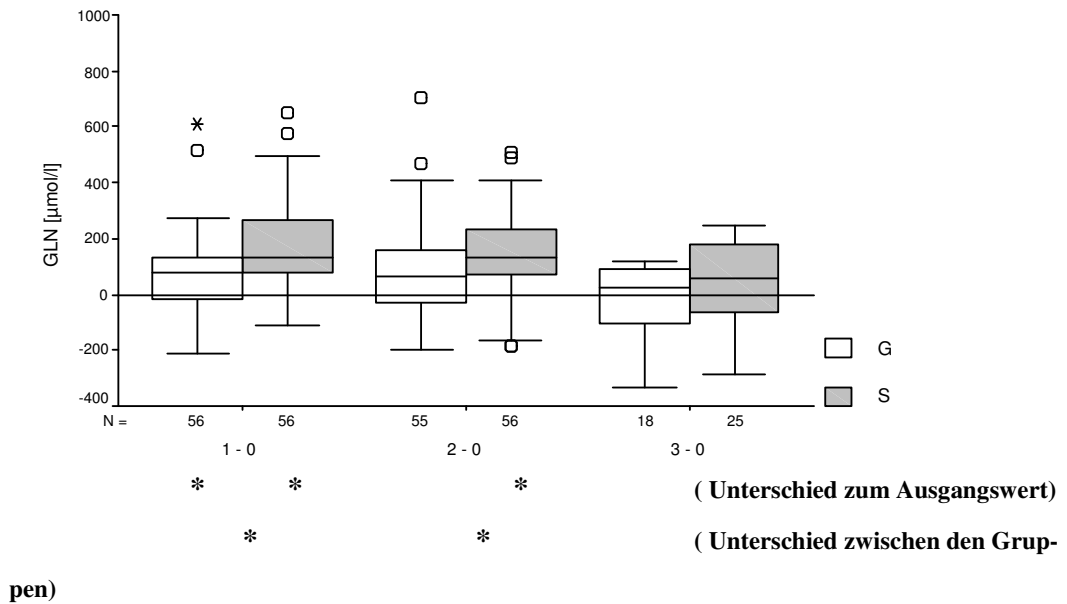
\* = signifikanter Unterschied ( p <= 0,05) zwischen den Gruppen G und S



**Abbildung 33:** Plasmaamino säurekonzentration Glutamin, Relativwerte ( %) Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3

\* = signifikanter Unterschied ( p <= 0,05) zwischen den Gruppen G und S

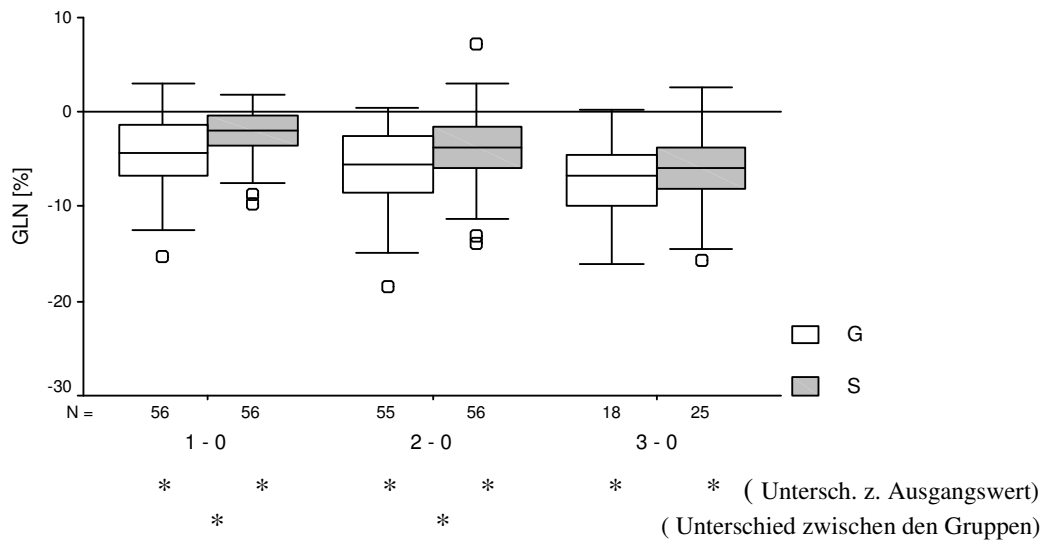
Bei Analyse im zeitlichen Verlauf zeigt sich zwar bei Betrachtung der Absolutwerte eine signifikante Zunahme der Glutaminkonzentrationen zu den Zeitpunkten 1 und 2, mit höherem Anstieg in Gruppe S. Bei Betrachtung der Relativkonzentrationen zeigt



**Abbildung 34:** Plasmaamino­säurekonzentration Glutamin, Absolutwerte ( µmol/l)

Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 – 0; 2 – 0; 3 - 0

\* = signifikanter Unterschied (  $p \leq 0,05$  ) gegenüber dem Ausgangswert und zwischen den Gruppen G und S



**Abbildung 35:** Plasmaamino­säurekonzentration Glutamin, Relativwerte ( %)

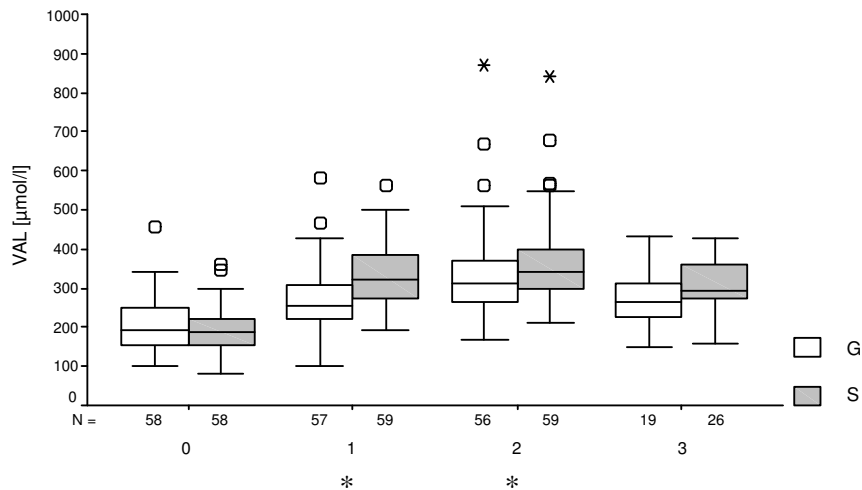
Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 – 0; 2 – 0; 3 - 0

\* = signifikanter Unterschied (  $p \leq 0,05$  ) zum Ausgangswert und zwischen den Gruppen G und S

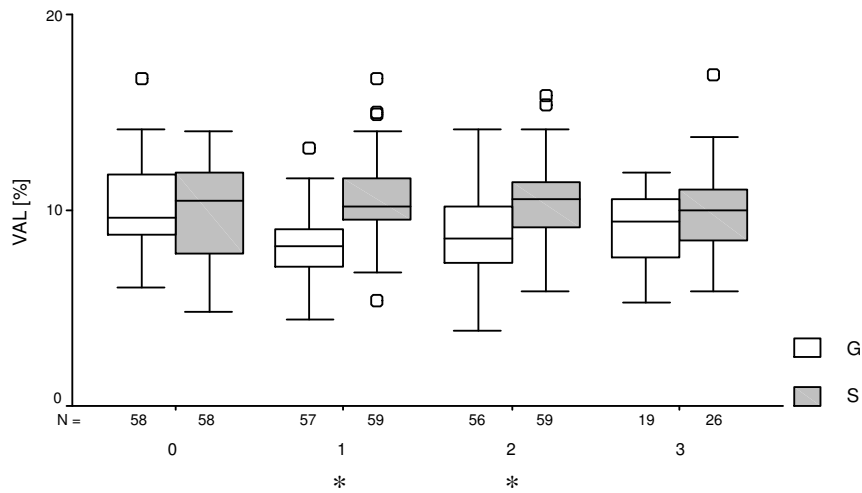
sich jedoch in beiden Gruppen ein signifikanter Abfall des Glutamins, in Gruppe S jedoch signifikant geringer. D.h. der Anstieg der Glutaminkonzentration blieb in beiden Gruppen deutlich hinter dem allgemeinen Anstieg der übrigen Aminosäuren zurück. Dieser relative Abfall war auch noch zum Zeitpunkt 3 für beide Gruppen nachweisbar.

### 3.3.2.2 Valin

Die Ausgangswerte in beiden Gruppen unterscheiden sich nicht, liegen jedoch ebenfalls unter den Werten des Referenzkollektivs ( 28). Unter Substitution zeigen sich sowohl bei absoluter als auch prozentualer Analyse zu den nachfolgenden Zeitpunkten 1 und 2 in Gruppe S signifikant höhere Valinspiegel als in Gruppe G:

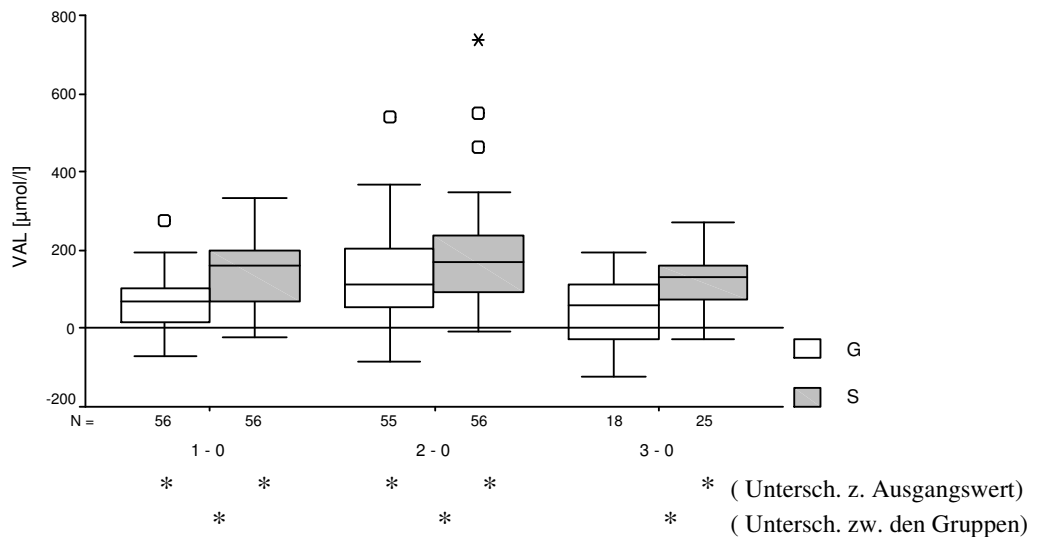


**Abbildung 36:** Plasmaamino­säurekonzentration Valin, Absolutwerte ( µmol/l)  
Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3  
\* = signifikanter Unterschied ( p <= 0,05) zwischen den Gruppen G und S

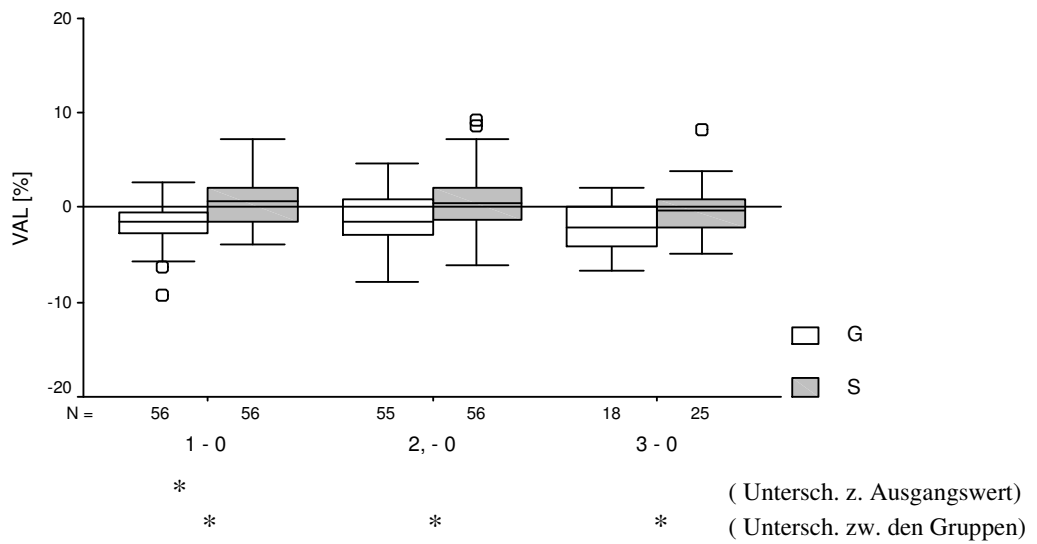


**Abbildung 37:** Plasmaaminosäurekonzentration Valin, Relativwerte (%)  
 Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3  
 \* = signifikanter Unterschied (  $p \leq 0,05$ ) zwischen den Gruppen G und S

Bei Analyse im zeitlichen Verlauf zeigt sich bei Betrachtung der Absolutwerte eine signifikante Zunahme der Valinkonzentrationen zu allen Zeitpunkten, mit höherem Anstieg in Gruppe S. Bei Betrachtung der Relativkonzentrationen zeigt sich trotzdem in Gruppe G ein Abfall des Valins, signifikant zum Zeitpunkt 1. In Gruppe S blieben die Relativwerte hingegen unverändert, d. h. der Absolutanstieg in dieser Gruppe entsprach dem allgemeinen Anstieg der übrigen Aminosäuren.



**Abbildung 38:** Plasmaaminosäurekonzentration Valin, Absolutwerte (µmol/l)  
 Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 - 0; 2 - 0; 3 - 0  
 \* = signifikanter Unterschied (  $p \leq 0,05$ ) zum Ausgangswert und zwischen den Gruppen G und S



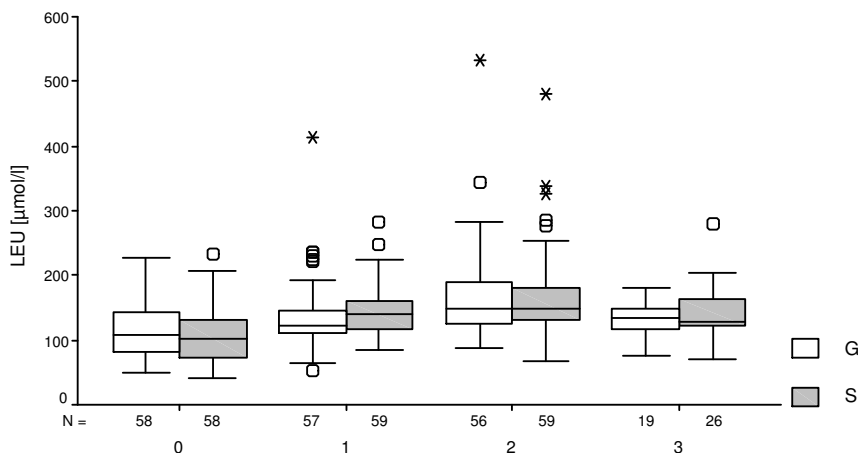
**Abbildung 39:** Plasmaamino­säurekonzentration Valin, Relativwerte (%)

Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 – 0; 2 – 0; 3 – 0

\* = signifikanter Unterschied ( p <= 0,05) zum Ausgangswert und zwischen den Gruppen G und S

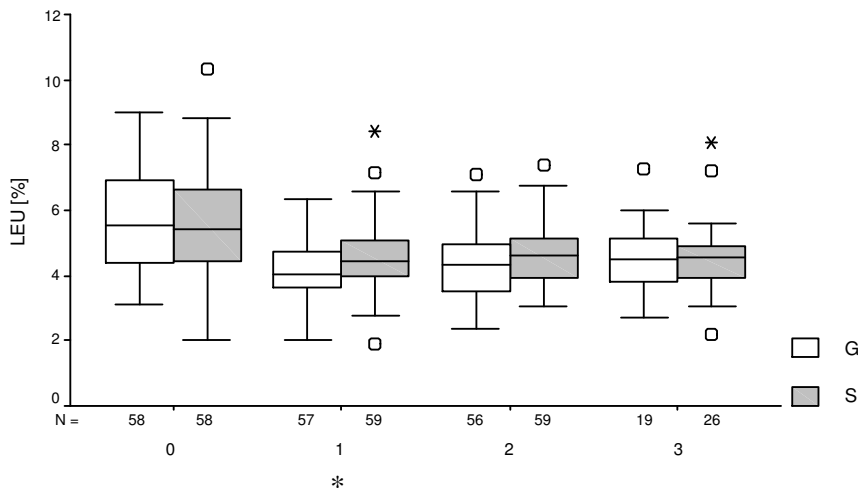
### 3.3.2.3 Leucin

Die Ausgangswerte in beiden Gruppen unterscheiden sich nicht, liegen jedoch ebenfalls unter den Werten des Normkollektivs ( 1 ). Unter Substitution zeigen sich bei absoluter Analyse keine signifikanten Gruppenunterschiede, lediglich bei prozentualer Analyse zeigt sich zum Zeitpunkt 1 ein signifikant geringerer Abfall des Leucinspiegels als in Gruppe G:



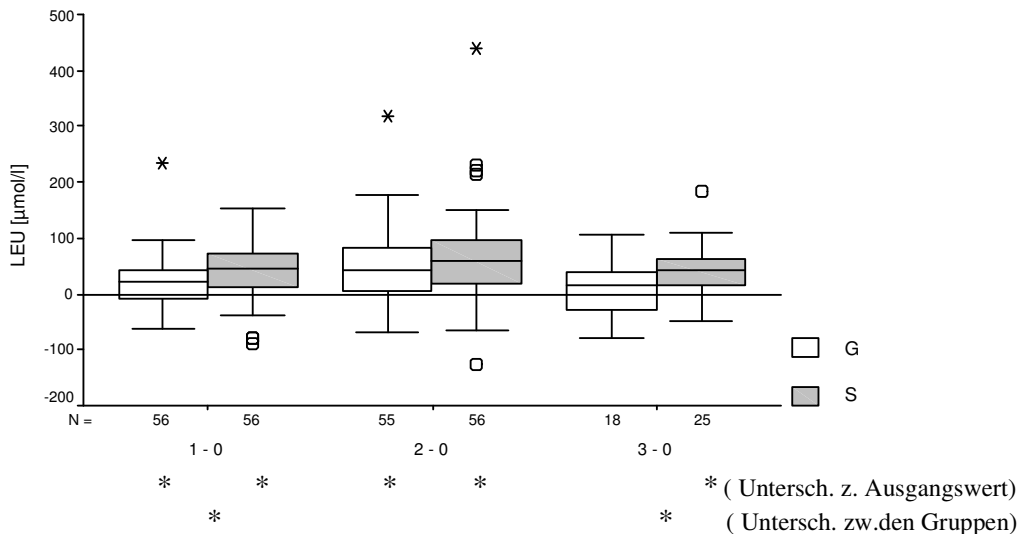
**Abbildung 40:** Plasmaamino­säurekonzentration Leucin, Absolutwerte ( µmol/l)  
Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3



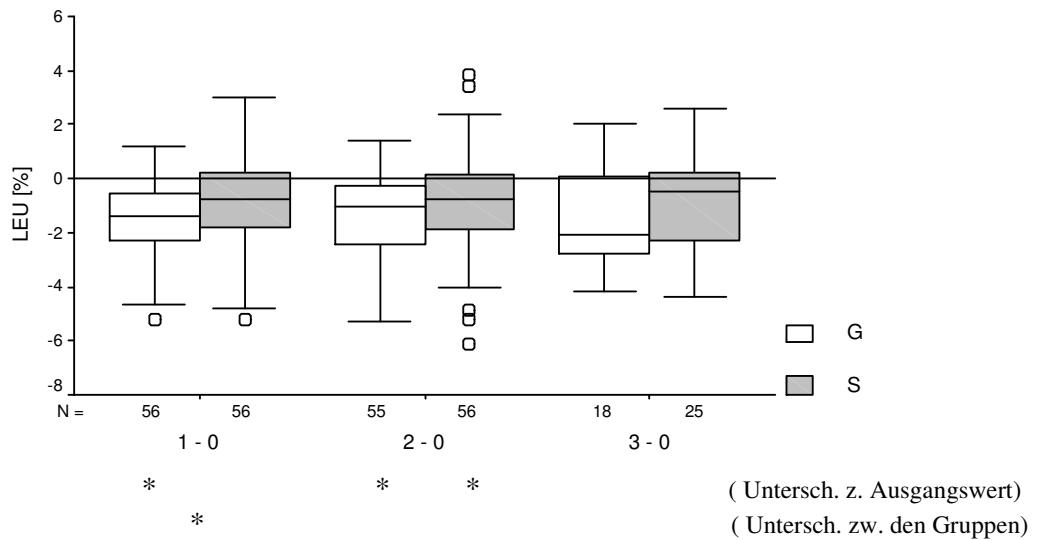


**Abbildung 41:** Plasmaamino­säurekonzentration Leucin, Relativwerte ( %) Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3  
 \* = signifikanter Unterschied (  $p \leq 0,05$ ) zwischen den Gruppen G und S

Bei Analyse im zeitlichen Verlauf zeigt sich bei Betrachtung der Absolutwerte eine signifikante Zunahme der Leucinkonzentrationen zu allen Zeitpunkten, mit höherem Anstieg in Gruppe S. Bei Betrachtung der Relativkonzentrationen zeigt sich trotzdem in beiden Gruppen zu allen Zeitpunkten ein Abfall des Leucin, signifikant zum Zeitpunkt 1 und 2. In Gruppe S fiel der Abfall etwas geringer aus ( signifikant zum Zeitpunkt 1), d. h. der geringe Absolutanstieg in dieser Gruppe entsprach nicht dem allgemeinen Anstieg der übrigen Aminosäuren.



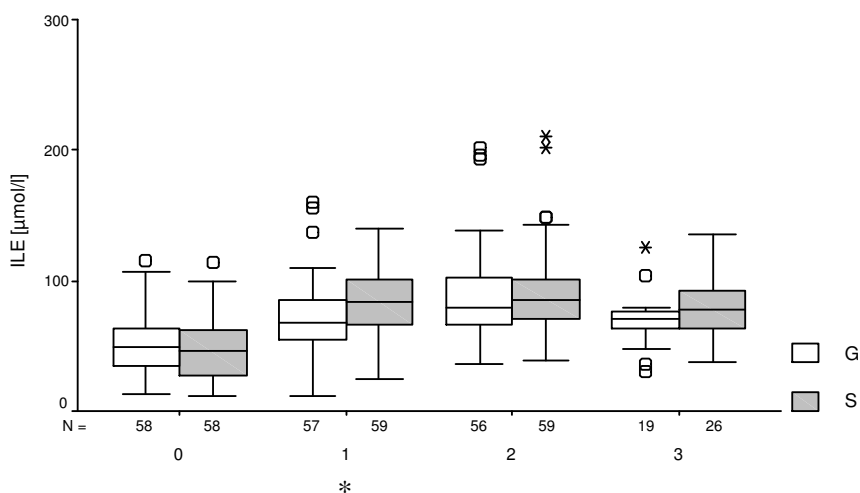
**Abbildung 42:** Plasmaamino­säurekonzentration Leucin, Absolutwerte (  $\mu\text{mol/l}$ )  
 Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 - 0; 2 - 0; 3 - 0  
 \* = signifikanter Unterschied (  $p \leq 0,05$ ) gegenüber dem Ausgangswert und zwischen den Gruppen G und S



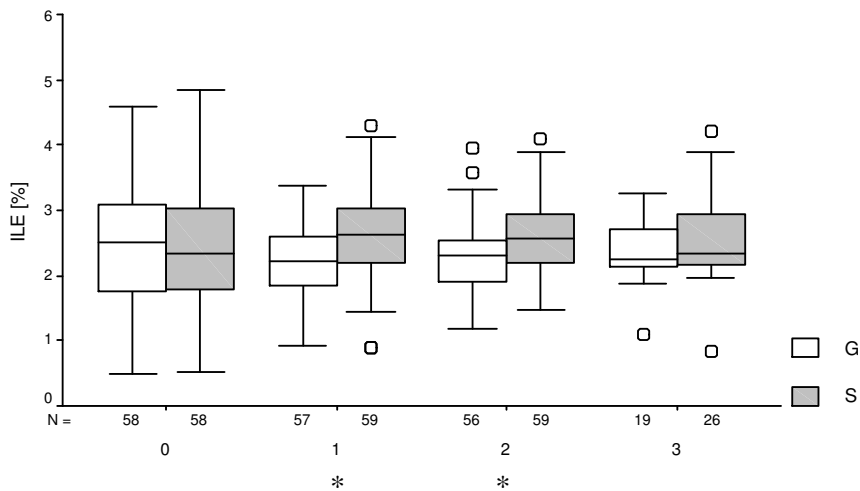
**Abbildung 43:** Plasmaaminosäurekonzentration Leucin, Relativwerte (%)  
 Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 – 0; 2 – 0; 3 – 0  
 \* = signifikanter Unterschied (  $p \leq 0,05$ ) zum Ausgangswert und zwischen den Gruppen G und S

### 3.3.2.4 Isoleucin

Die Ausgangswerte in beiden Gruppen unterscheiden sich nicht, liegen jedoch ebenfalls unter den Werten des Referenzkollektivs ( 28). Unter Substitution zeigt sich bei absoluter Analyse ein signifikanter Gruppenunterschied zum Zeitpunkt 1 mit höheren Werten in Gruppe S, zum Zeitpunkt 2 und 3 verfehlt dieser Unterschied das Signifikanzniveau. Bei prozentualer Analyse zeigt sich dieser Unterschied auch noch zum Zeitpunkt 2.

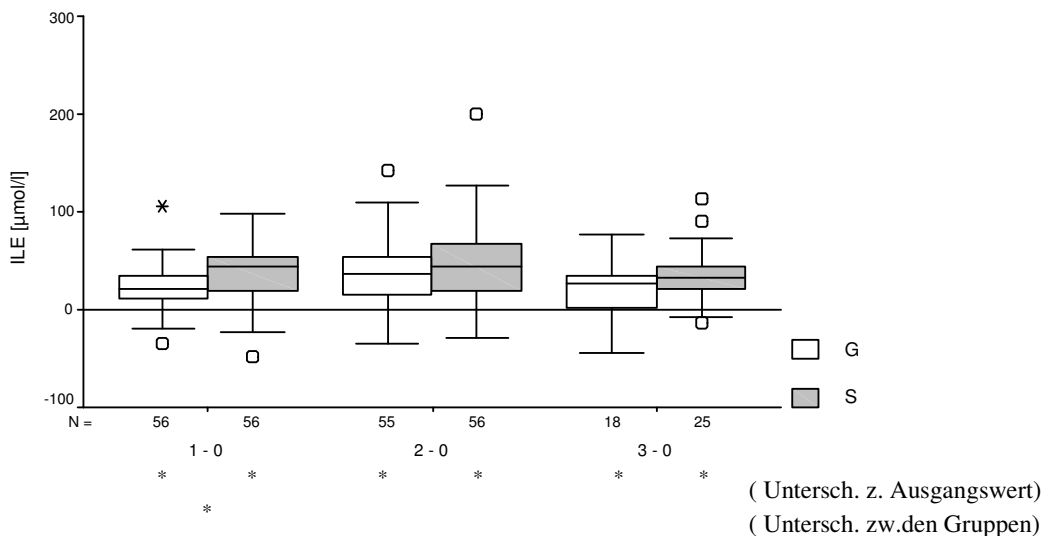


**Abbildung 44:** Plasmaaminosäurekonzentration Isoleucin, Absolutwerte ( $\mu\text{mol/l}$ )  
 Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3  
 \* = signifikanter Unterschied (  $p \leq 0,05$ ) zwischen den Gruppen G und S

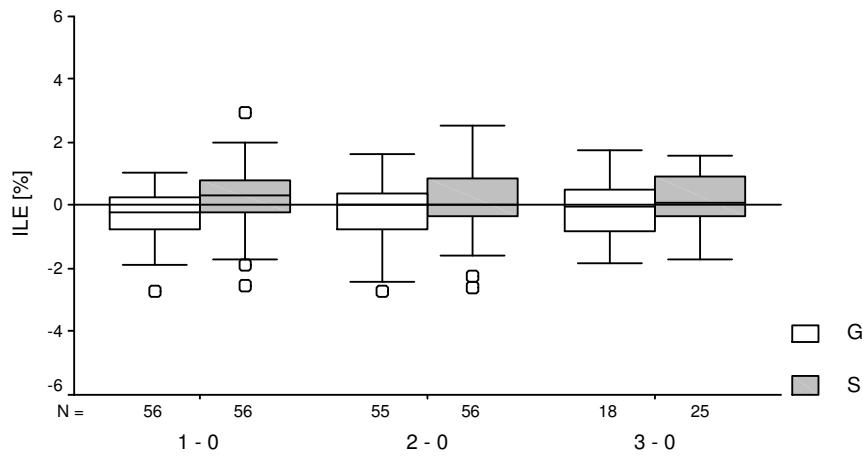


**Abbildung 45:** Plasmaamino­säurekonzentration Isoleucin, Relativwerte (%)  
 Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3  
 \* = signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zwischen den Gruppen G und S

Bei Analyse im zeitlichen Verlauf zeigt sich bei Betrachtung der Absolutwerte eine signifikante Zunahme der Isoleucinkonzentrationen zu allen Zeitpunkten, mit höherem Anstieg in Gruppe S. Bei Betrachtung der Relativkonzentrationen zeigt sich in beiden Gruppen zu allen Zeitpunkten keine signifikante Veränderung zum Ausgangswert mit tendenziell höheren Werten in Gruppe S (signifikant zum Zeitpunkt 1), d.h. die Veränderungen entsprachen den übrigen Aminosäuren.



**Abbildung 46:** Plasmaamino­säurekonzentration Isoleucin, Absolutwerte ( $\mu\text{mol/l}$ )  
 Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 – 0; 2 – 0; 3 – 0  
 \* = signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) gegenüber dem Ausgangswert und zwischen den Gruppen G und S



\* (Unterschied zwischen den Gruppen)

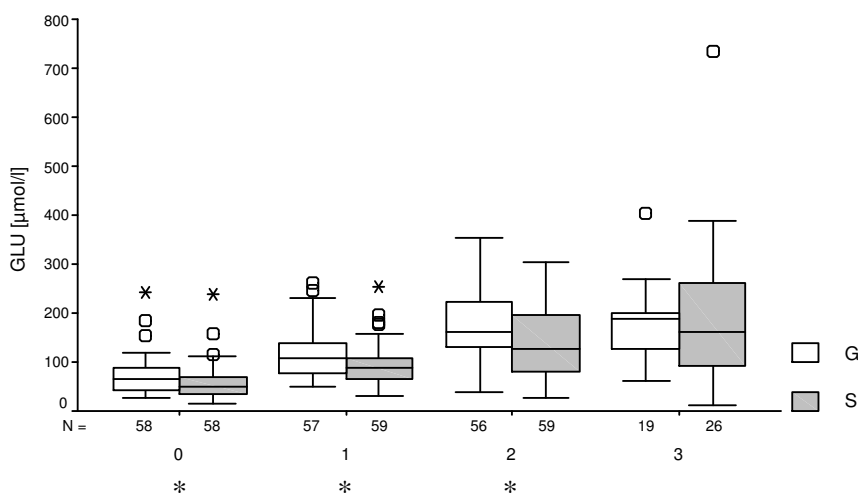
**Abbildung 47:** Plasmaamino­säurekonzentration Isoleucin, Relativwerte (%)

Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 – 0; 2 – 0; 3 – 0

\* = signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zwischen den Gruppen G und S

### 3.3.2.5 Glutamat

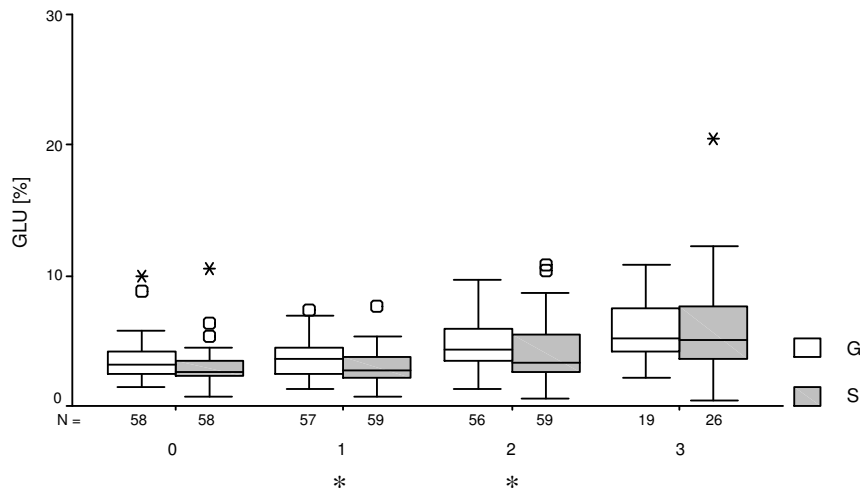
Die Ausgangswerte beider Gruppen unterscheiden sich deutlich, bei den Absolutwerten sogar signifikant. Sie lagen in Gruppe G über den Werten des Referenzkollektivs (28). Unter Substitution war dieser Gruppenunterschied bei absoluter und relativer Analyse zu den Zeitpunkten 1 und 2 fortbestehend. Zum Zeitpunkt 3 bestanden keine Gruppenunterschiede mehr.



**Abbildung 48:** Plasmaamino­säurekonzentration Glutamat, Absolutwerte ( $\mu\text{mol/l}$ )

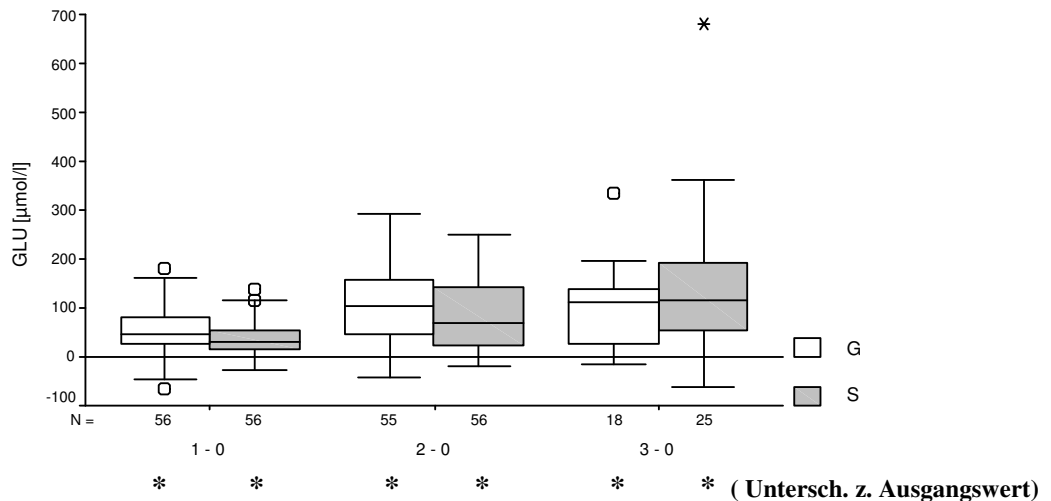
Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3

\* = signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zwischen den Gruppen G und S

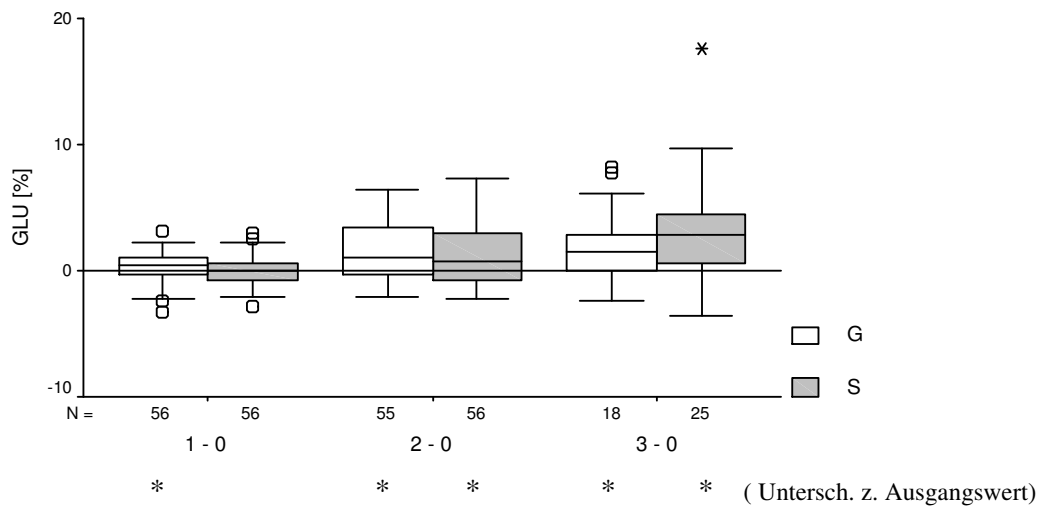


**Abbildung 49:** Plasmaamino­säurekonzentration Glutamat, Relativwerte ( %) Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3  
 \* = signifikanter Unterschied (  $p \leq 0,05$ ) zwischen den Gruppen G und S

Bei Analyse im zeitlichen Verlauf zeigt sich bei Betrachtung der Absolut- und Relativwerte eine signifikante Zunahme aller Glutamatkonzentrationen zu sämtlichen Zeitpunkten. Die beiden Gruppen unterschieden sich in ihrem Verlauf dabei zu keinem Zeitpunkt, weder bei absoluter noch bei relativer Betrachtung. Hier war es in beiden Gruppen somit zu einem überproportionalen Anstieg im Vergleich zu den übrigen Aminosäuren gekommen.



**Abbildung 50:** Plasmaamino­säurekonzentration Glutamat, Absolutwerte (  $\mu\text{mol/l}$ )  
 Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 - 0; 2 - 0; 3 - 0  
 \* = signifikanter Unterschied (  $p \leq 0,05$ ) gegenüber dem Ausgangswert



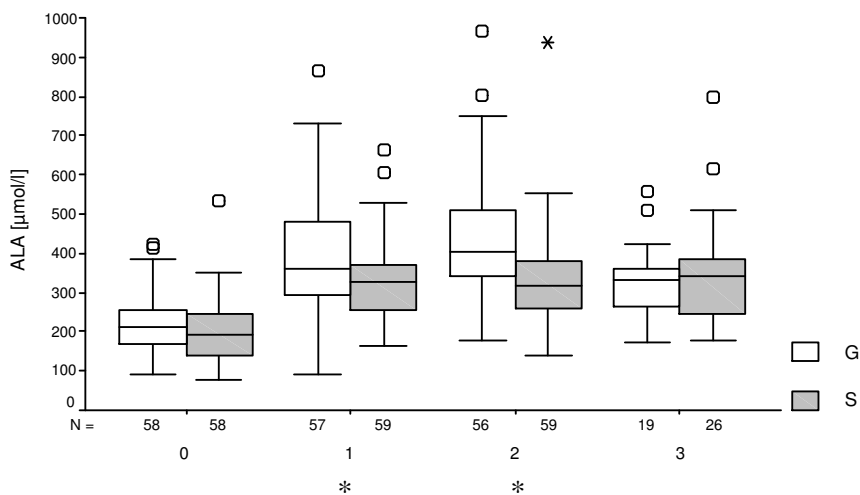
**Abbildung 51:** Plasmaaminosäurekonzentration Glutamat, Relativwerte (%)

Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 - 0; 2 - 0; 3 - 0

\* = signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) gegenüber dem Ausgangswert

### 3.3.2.6 Alanin

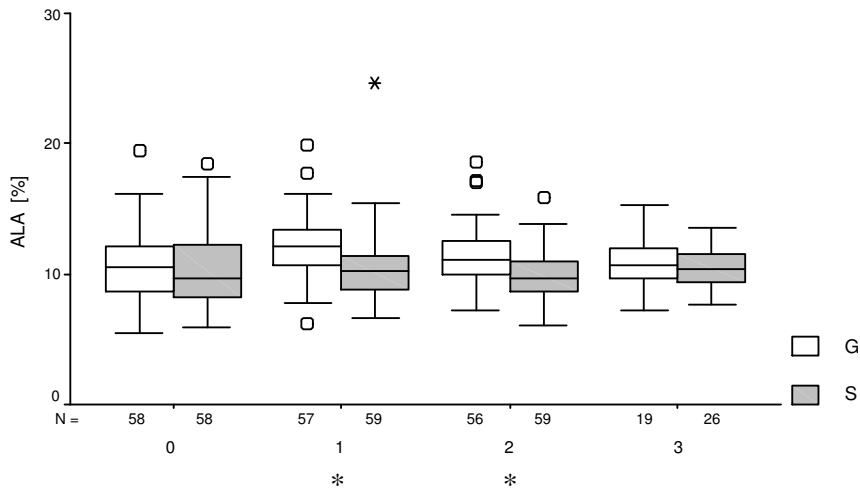
Die Ausgangswerte in beiden Gruppen unterscheiden sich nicht, liegen jedoch ebenfalls unter den Werten des Referenzkollektivs (28). Unter Substitution zeigt sich bei absoluter Analyse ein signifikanter Gruppenunterschied zu den Zeitpunkt 1 und 2 mit höheren Werten in Gruppe G, zum Zeitpunkt 3 bestand kein Gruppenunterschied mehr. Auch bei prozentualer Analyse zeigt sich dieser Unterschied zu den Zeitpunkten 1 und 2, zum Zeitpunkt 3 bestand ebenfalls kein Gruppenunterschied mehr.



**Abbildung 52:** Plasmaaminosäurekonzentration Alanin, Absolutwerte ( $\mu\text{mol/l}$ )

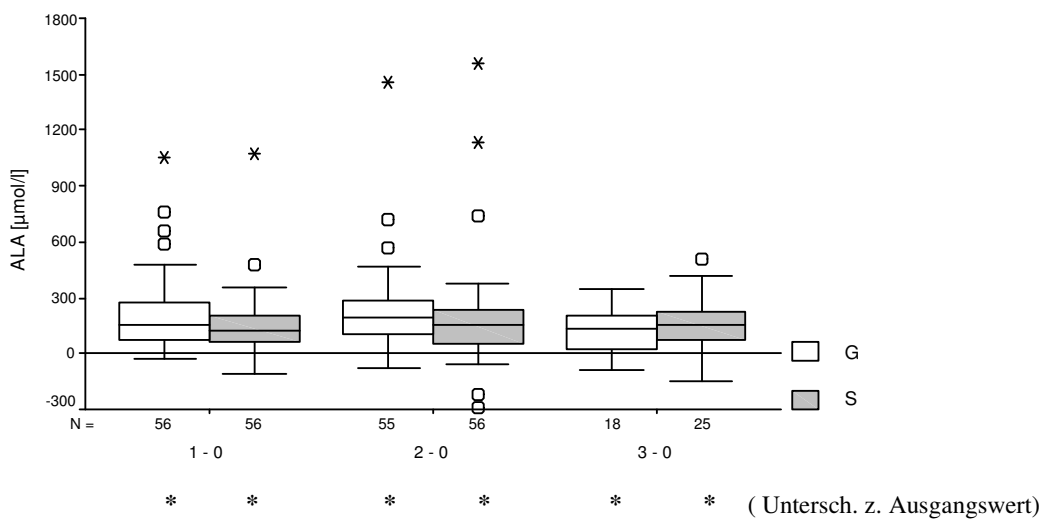
Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3

\* = signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zwischen den Gruppen G und S

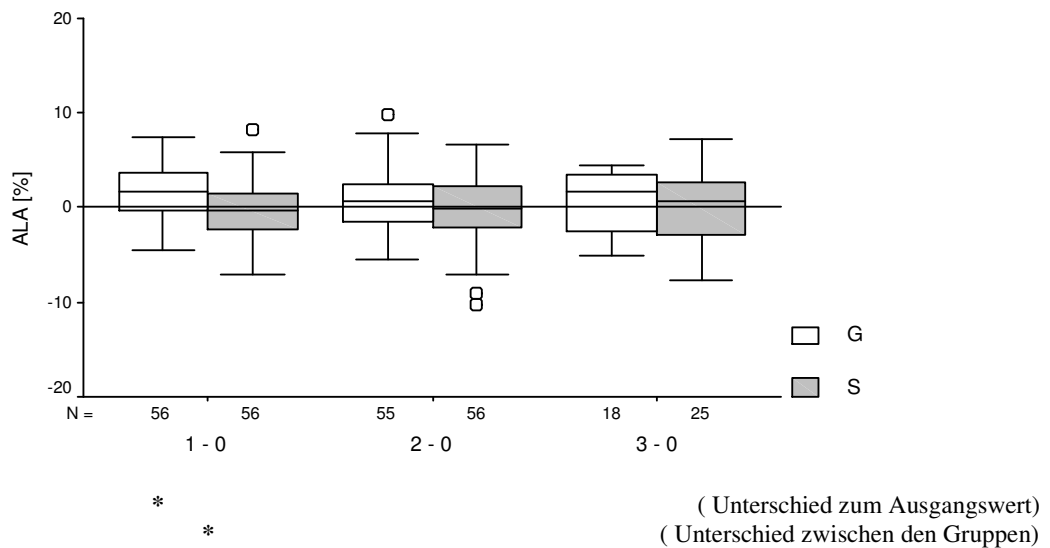


**Abbildung 53:** Plasmaamino­säurekonzentration Alanin, Relativwerte (%)  
 Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3  
 \* = signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) zwischen den Gruppen G und S

Bei Analyse im zeitlichen Verlauf zeigt sich bei Betrachtung der Absolutwerte eine signifikante Zunahme der Alaninkonzentrationen zu allen Zeitpunkten, ohne Gruppenunterschied. Bei Betrachtung der Relativkonzentrationen zeigt sich nur zum Zeitpunkt 1



**Abbildung 54:** Plasmaamino­säurekonzentration Alanin, Absolutwerte ( $\mu\text{mol/l}$ )  
 Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 - 0; 2 - 0; 3 - 0  
 \* = signifikanter Unterschied ( $p \leq 0,05$ ) gegenüber dem Ausgangswert



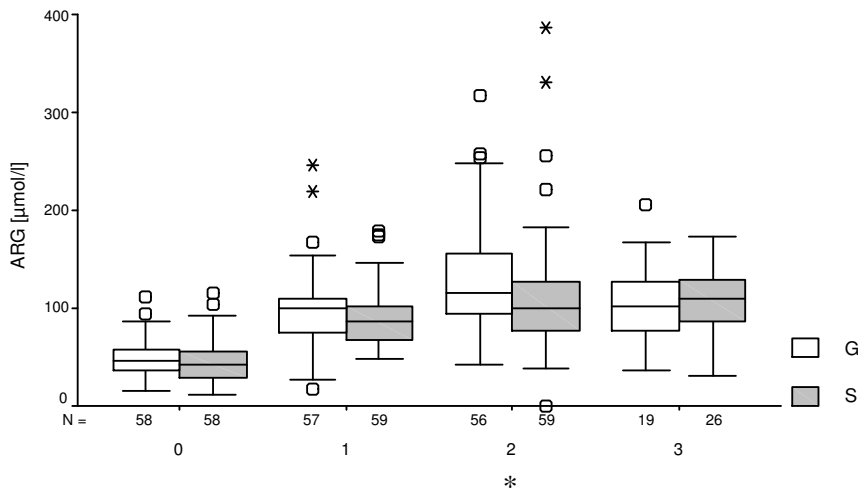
**Abbildung 55:** Plasmaamino säurekonzentration Alanin, Relativwerte (%)  
 Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 – 0; 2 – 0; 3 – 0;  
 \* = signifikanter Unterschied (  $p \leq 0,05$ ) gegenüber dem Ausgangswert

für Gruppe G ein signifikanter Anstieg der Alaninkonzentration gegenüber dem Ausgangswert und gegenüber Gruppe S. Zu den übrigen Zeitpunkten war es zu keinem relativen Anstieg gekommen, d. h. der signifikante Absolutanstieg entsprach dem allgemeinen Anstieg der übrigen Aminosäuren.

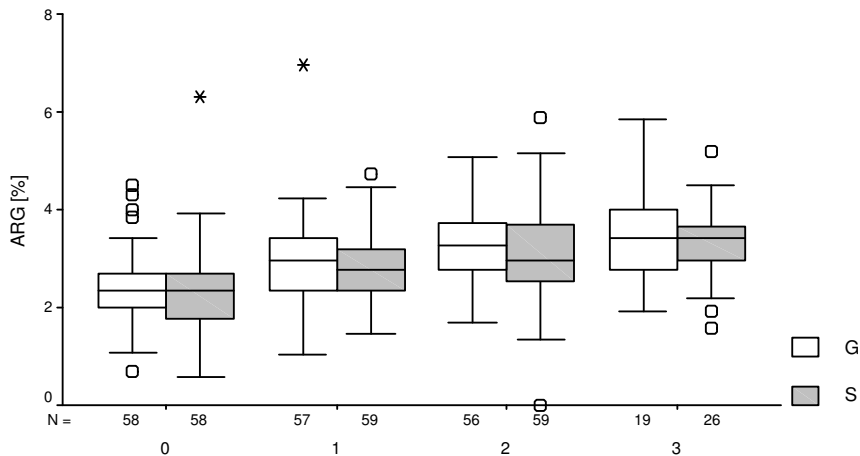
### 3.3.2.7 Arginin

Die Ausgangswerte in beiden Gruppen unterscheiden sich nicht, liegen jedoch ebenfalls unter den Werten des Referenzkollektivs ( 28). Unter Substitution zeigt sich bei absoluter Analyse nur zum Zeitpunkt 2 ein signifikant höherer Wert in Gruppe G, der bei prozentualer Analyse nicht mehr signifikant war. Bei prozentualer Analyse ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede.



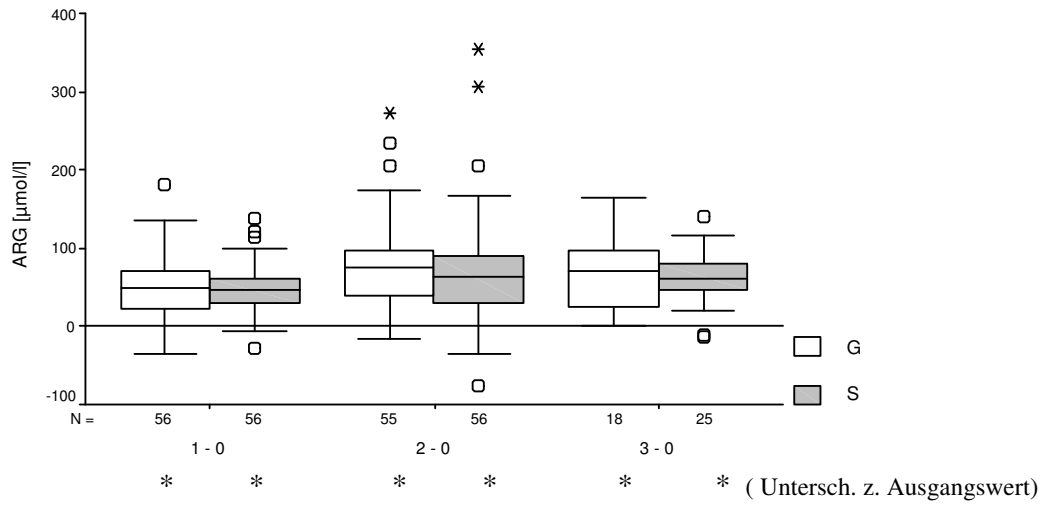


**Abbildung 56:** Plasmaamino­säurekonzentration Arginin, Absolutwerte (µmol/l)  
 Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3  
 \* = signifikanter Unterschied (p <= 0,05) zwischen den Gruppen G und S

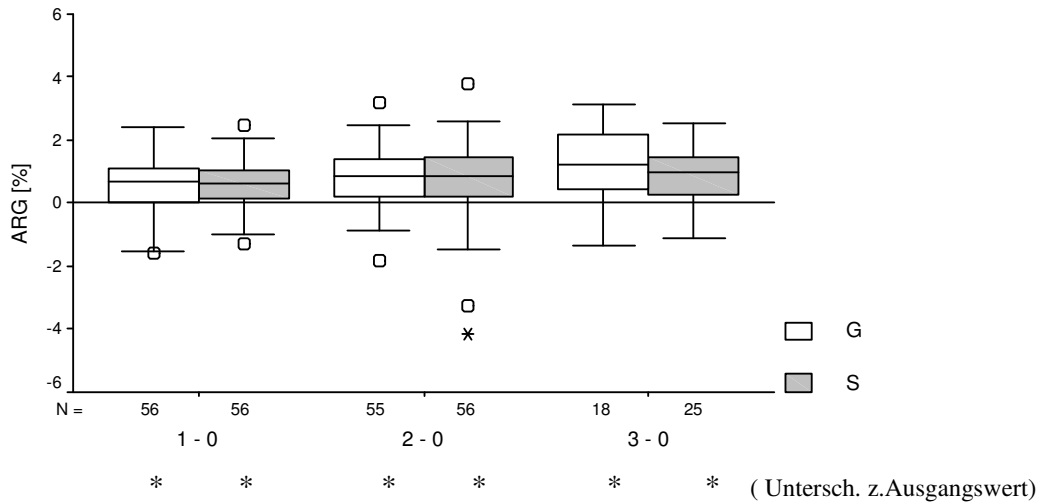


**Abbildung 57:** Plasmaamino­säurekonzentration Arginin, Relativwerte (%)  
 Messzeitpunkte 0, 1, 2, 3  
 \* = signifikanter Unterschied (p <= 0,05) zwischen den Gruppen G und S

Bei Analyse im zeitlichen Verlauf zeigt sich bei Betrachtung der Absolut- und Relativwerte eine signifikante Zunahme aller Argininkonzentrationen zu sämtlichen Zeitpunkten. Die beiden Gruppen unterschieden sich in ihrem Verlauf dabei zu keinem Zeitpunkt, weder bei absoluter noch bei relativer Betrachtung. Hier war es in beiden Gruppen somit zu einem überproportionalen Anstieg im Vergleich zu den übrigen Aminosäuren gekommen.



**Abbildung 58:** Plasmaamino­säurekonzentration Arginin, Absolutwerte (µmol/l)  
 Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 – 0; 2 – 0; 3 – 0  
 \* = signifikanter Unterschied ( p <= 0,05) gegenüber dem Ausgangswert



**Abbildung 59:** Plasmaamino­säurekonzentration Arginin, Relativwerte (%)  
 Unterschiede zum Ausgangswert: Messzeitpunkte 1 – 0; 2 – 0; 3 – 0  
 \* = signifikanter Unterschied ( p <= 0,05) gegenüber dem Ausgangswert

## 4 Diskussion

Adäquate oder gar optimale Zielkonzentrationen von Aminosäurespiegeln können für Schwerkranke noch schwieriger definiert werden als für Heranwachsende und Gesunde. Für Gesunde kann die Qualität einer Proteinzufuhr definiert werden über ihre Resorbierbarkeit, Verdaubarkeit und Zusammensetzung in der Nahrung ( 83). Zusätzlich kommt noch der Aspekt einer langsamen Freisetzung in die portale Zirkulation hinzu, um eine möglichst effektive Proteinsynthese in der Darmwand zu erzielen ( 96). Diese verzögerte Freisetzung führt zu niedrigeren Aminosäurenkonzentrationsspitzen im Portalblut, in der Leber, zu einer verminderten Harnstoffsynthese und damit zu einer verbesserten Stickstoffbilanz ( 25). Demnach ist das beste Protein dasjenige, das nach Verdauung, Resorption, und Proteinresynthese langsam degradiert und als Aminosäure freigesetzt wird. Dies führt zu einer besseren Verwertbarkeit der Aminosäuren in der Leber und anderen Geweben und zu einer niedrigen Harnstoffproduktionsrate (97). Als valider Endpunkt ließe sich zumindest in der Viehmast hierfür die erreichte Muskelmasse heranziehen.

Vorraussetzungen für einen optimierten Proteinstoffwechsel und Proteinsynthese mit Körperwachstum ( zumindest in der Adoleszenz) sind auch beim Menschen zudem ein metabolisch stabiler Zustand, ohne Stress, Infektion oder größere Organdysfunktionen ( 60). Wobei für all die verschiedenen Stressoren ein weitgehend ähnliches Entzündungsgeschehen abzulaufen scheint, das für die Abwehr der Stressoren erforderlich ist, gleichzeitig jedoch eine weitere Proteinsynthese ( Anabolie) und damit Körperwachstum hemmt ( 121).

Nicht immer ist in der klinischen Praxis jedoch klar, welche körpereigenen Reaktionen auf Stressoren therapiert ( unterstützt oder blockiert) werden sollen, und wenn ja bis zu welchen Endpunkten. So wurden in der Vergangenheit oftmals sinnvolle körpereigene Abwehrmechanismen blockiert, in der Annahme damit für den Organismus schädliche Reaktionen verhindern zu können ( 110, 43, 108, 46).

Während chronischer oder akuter Erkrankung ist das Körperwachstum gehemmt ( 17, 62, 21), der Organismus ist katabol. Besonders ersichtlich wird dies an der Atrophie der Skelettmuskulatur. Es ist mittlerweile klar, dass die neuroendokrine Abwehrreaktion auf Stressoren, mit ihrer Zytokin- und Mediator-Ausschüttung zu einem obligaten Verlust

von Muskelmasse führt, der durch keinerlei Ernährung verhindert werden kann ( 111, 66). Jedoch findet im traumatisierten Gewebe, sowie in der Leber und im Immunsystem eine durch proinflammatorische Zytokine vermittelte Proteinakkumulation statt ( 4). Die Substrate hierfür stammen v.a. aus der Skelettmuskulatur ( 19, 11). Die Katabolie der Skelettmuskulatur stellt also einen sinnvollen Adaptationsmechanismus dar, bei dem die abgebauten Substrate für den Heilungsprozess zur Verfügung gestellt werden. Deshalb sollten Versuche dieses katabole hormonelle Reaktionsmuster zu blockieren immer die reaktive Seite des Immunsystems und der lokalen Wundheilung berücksichtigen.

Seit den vielen, bahnbrechenden Arbeiten zu Beginn der `70er Jahre ( 80, 13) ist bekannt, dass sich die metabolischen Reaktionen auf reines Fasten und Fasten in einem Stresszustand deutlich unterscheiden. Während eines normalen Hungerzustandes ist die Wiederverwertung der aus der Proteolyse stammenden Aminosäuren dahingehend optimiert, dass die essentiellen Aminosäuren in nur geringem Ausmaß abgebaut sondern hauptsächlich in die Proteinneosynthese eingeschleust werden. Der Proteinumsatz des Körpers nimmt ab, der Proteinverlust bleibt gering. Im Postaggressionsstoffwechsel hingegen werden die aus der Proteolyse freigesetzten Aminosäuren nicht einfach in die Blutzirkulation freigesetzt, sondern größtenteils, und hier v.a. die verzweigtkettigen Aminosäuren, irreversibel zum Aufbau anderer Aminosäuren, v.a. Glutamin und Alanin, verwendet ( 81). Diese Aminosäuren werden sofort im traumatisierten Gewebe, der Leber und dem Immunsystem genutzt ( 34, 7). Dies geht auf Kosten einer effizienten metabolischen Energiebilanz und führt zu verstärkter Katabolie. Daraus ließe sich schließen, dass die Zusammensetzung einer Aminosäurenlösung für den Postaggressionsstoffwechsel dies berücksichtigen und sich von einer Lösung für den Hungerstoffwechsel unterscheiden müsste. Andererseits müsste sichergestellt sein, dass diese Lösung nicht die hormonelle Adaptation des Organismus an die Stresssituation negativ beeinflusst ( 97).

Einer der Hauptgründe warum die aus der Muskelproteolyse stammenden und wiederverwendeten Aminosäuren in der Summe eine Katabolie nicht verhindern können ( 116) ist, dass die in diesen Situationen gesteigerte Bereitstellung und Ausschleusung von Glutamin und Alanin hauptsächlich aus dem Abbau der verzweigtkettigen Aminosäuren stammt ( 22). Dies verhindert die Wiederverwertung der verzweigtkettigen Aminosäuren zur Proteinneosynthese und führt zu einer gegenüber reinem Fasten erhöhten Kata-

bolie. Trotzdem sind dabei die Glutaminspiegel nicht erhöht ( 34), sodass man einen erhöhten Umsatz in verschiedenen anderen Organen unterstellen muss ( 114). Dies sind die Leber, das verletzte Gewebe selbst und v.a. das Immunsystem ( 24, 11).

Welche metabolischen Endpunkte sollten deshalb für Schwerkranke oder Polytraumatisierte erreicht werden?

In einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass der Organismus im Postaggressionsstoffwechsel seinen Proteinumsatz steigert ( 73, 109, 8, 93, 74). Wenn wie oben gezeigt der Muskelproteinabbau in der Postaggressionsphase steigt, muss aber bei noch intakter Körpereigenregulation und entsprechendem Substratangebot gleichzeitig auch die Proteinneosynthese steigen ( 113). Dies konnte sowohl für die Skelettmuskulatur (95, 45), als auch für die Leber ( 85) belegt werden. So konnte mittlerweile gezeigt werden, dass obwohl die Plasmaalbuminkonzentration in der Postaggressionsphase bekannterweise sinkt, die Syntheseraten sowohl für Albumin ( 3, 29) als auch für Fibrinogen ( 16, 61) steigen, für eine Reihe weiterer Akutphaseproteine kann dies vermutet werden ( 4). Die Ansammlung von Leukozyten, Makrophagen, Granulationsgewebe und Knochenmatrix im Frakturgebiet ist ein zusätzlicher Hinweis für eine gesteigerte Syntheseleistung im verletzten Gewebe und im Immunsystem ( Anabolie). Dieser erhöhte Proteinumsatz mit seiner erhöhten Proteinsynthese und noch höherem Proteinabbau versorgt die vitalen Organe sowie die Organe mit akut erhöhtem Bedarf mit den benötigten Aminosäuren ( 97).

Neben einer Unterstützung dieses erhöhten, globalen Proteinumsatzes wäre ein weiteres Ziel in der Ernährung Schwerkranker die exogene Zufuhr von Aminosäuren, denen in diesen Situationen spezielle Aufgaben zukommen, die dabei einem erhöhten Umsatz unterliegen und deren optimale Funktion eventuell dosisabhängig ist. Wie Eingangs erwähnt zählt Glutamin zu den nicht essentiellen Aminosäuren. Es wird jedoch vielfach postuliert, dass Glutamin in Stoffwechselsituationen mit erhöhten Proteinumsatzraten endogen nicht ausreichend zur Verfügung gestellt werden kann ( 118, 12), somit in diesen Situationen zu einer funktionell essentiellen Aminosäure wird und deshalb exogen substituiert werden sollte. So konnte gezeigt werden, dass die Funktion von T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Killerzellen, Makrophagen, Neutrophilen und Monozyten sowie die Produktionsrate verschiedener Mediatoren ( TNF- $\alpha$ , IL-8) in vitro von der Glutaminkonzentration abhängig ist ( 77).

Die Versuche durch zusätzliche Gabe von Wachstumshormon in verschiedenen Krankheitssituationen ( 108, 41, 117, 6, 64) die katabole Stoffwechselsituation der Skelettmuskulatur zu verhindern, waren für diese Stoffwechselfparameter zwar erfolgreich, aber gerade bei Schwerstkranken auf der Intensivstation führte dies zu erhöhter Morbidität und Mortalität ( 110). Möglicherweise ging hierbei die erfolgreiche Blockade der Skelettmuskulaturkatabolie auch mit einer Blockade des anabolen Stoffwechsels in den essentiellen zentralen Kompartimenten wie Leber, Immunsystem und traumatisiertem Gewebe einher ( 63). Unser Hauptaugenmerk muss deshalb darauf gerichtet sein diese zentrale anabole Reaktion zu sichern und zu unterstützen, und nur wenn diese sichergestellt ist dürfen ( isolierte) Maßnahmen zur Vermeidung der skelettalen Katabolie getroffen werden. Ein Monitoring des globalen Proteinumsatzes wie z.B. über die Stickstoffbilanz oder die Harnstoffproduktionsrate könnte demzufolge irreführend sein und unterblieb in dieser Studie. Allerdings kann durch parenterale Ernährung die skelettale Katabolie und die negative Gesamtstickstoffbilanz gemindert werden ( 88), wobei hierbei eine tägliche Proteinzufuhr von 1,5 g/kg KG empfohlen wird ( 71). Aufgrund der oben aufgezeigten physiologischen Überlegungen und einer Vielzahl klinischer Studien wird hierbei die Supplementierung von Glutamin in einer Größenordnung von 20 bis zu 40 g/d empfohlen ( 71, 35, 39, 75). Dies entspricht der ca. 4-8 fachen Menge einer normalen Ernährung, macht dabei aber immer noch weniger als die Hälfte des Glutaminumsatzes beim Menschen aus.

Um der klinischen Praxis besser Rechnung zu tragen kamen in der vorliegenden Studie kommerziell erhältliche, vorkonfektionierte Aminosäurelösungen zum Einsatz, die im Falle der Kontrolllösung von der HSK - Apotheke lediglich verdünnt wurde, um gegenüber der Studienlösung einen identischen Gesamtaminosäuregehalt und eine identische Volumenmenge herzustellen. Die tägliche Aminosäurezufuhr für die Patienten lag mit diesen Lösungen mit ihrem Gesamtaminosäuregehalt von ca.136 g/l und einem Durchschnittsgewicht der Patienten von ca. 77 kg bei ca. 1,75 g/kg KG pro Tag, und damit im oberen Bereich der momentanen Empfehlungen. Allerdings genügen diese keinen „evidence-based“ Kriterien, so dass eine wissenschaftlich korrekte Dosisempfehlung z.Z. nicht angegeben wird ( 97). Der Glutamingehalt der Studienlösung lag mit 20 g/l, d.h. ca. 0,26 g/kg KG und Tag im Bereich vergleichbarer Studien ( s.o.), eine Menge von 0,2-0,57 g/kg KG und Tag wird derzeit empfohlen ( 47). Allerdings wurde in dieser

Studie die Dosierung der Aminosäuren einheitlich und nicht gewichtsadaptiert vorgenommen, so dass bei einem Minimalgewicht von 50 kg KG eine Dosis von 0,4 g/kg KG und Tag, bei einem Maximalgewicht von 110 kg KG eine Dosis von 0,18 g/kg KG und Tag und damit Dosierungen in diesem Empfehlungsbereich vorlagen.

#### **4.1 Gesamtanalyse der Plasmaaminosäuren**

Bei der Gesamtanalyse der Plasmaaminosäuren zeigte sich zum **Zeitpunkt 0** ( Ausgangswerte nach Stabilisierungsphase ) in den beiden Gruppen G ( 2,05 mmol/l) und S ( 1,91 mmol/l) eine gegenüber dem Referenzkollektiv ( 28)(3,15 mmol/l ) deutlich erniedrigte Gesamtaminosäurenkonzentration im Plasma. Sie lag damit in einem Bereich wie er für die Initialphase nach Polytrauma oder Sepsis beschrieben ist ( 118) und wie er für ein Kollektiv mit einem mittleren Apache II – Score von 16-17 zu erwarten war. Die relative ( prozentuale) Zusammensetzung der einzelnen Aminosäuren entsprach dabei weitgehend der des Referenzkollektivs, was für eine erhaltene Stoffwechsellhomöostase mit suffizienter Korrekturkapazität der Leber spricht ( 37).

Zum **Zeitpunkt 1** ( nach 24 h) kam es in beiden Gruppen zu einem deutlichen Anstieg der Gesamtaminosäurenkonzentration ( G: 3,36 mmol/l; S: 3,25 mmol/l) in den Bereich des Referenzkollektivs ( 3,15 mmol/l), nahezu alle Aminosäuren lagen über ihren Ausgangskonzentrationen, was als Hinweis für eine ausreichende Gesamtaminosäuresubstitution gewertet werden kann, da der zu erwartende physiologische Anstieg zu diesem Zeitpunkt deutlich niedriger hätte ausfallen müssen ( 92). Auffällig ist hierbei aber eine weite individuelle Streuung einzelner Werte, mit erheblichen Abweichungen v.a. über den oberen Normbereich hinaus, die besonders in der Absolutdarstellung des Aminosäurenprofils ersichtlich wird. Ob hierfür die starre Dosierung von 136 g Aminosäuren pro Tag und Patient mit hieraus resultierender relativ hoher Dosierung bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht, oder eine Erschöpfung der hepatogenen Kompensationsfähigkeit bei Patienten mit schwererer Multiorganinsuffizienz verantwortlich ist, kann aus der vorhandenen Datenauswertung nicht erschlossen werden und bleibt deshalb spekulativ. Da diese Inhomogenität in beiden Gruppen auftritt, kann man jedoch davon ausgehen, dass dies weniger ein Phänomen der Aminosäurezusammensetzung sonder eher

der Gesamtmenge an Aminosäuren ist. In der hierfür recherchierten Literatur konnten ähnliche Konstellationen bislang nicht vorgefunden werden.

Zum **Zeitpunkt 2** ( nach 4 Tagen) hatte der Anstieg der Gesamtaminosäurenkonzentration ( G: 3,86 mmol/l; S: 3,67 mmol/l) weiter leicht zugenommen, wobei nahezu alle Aminosäuren über ihren Ausgangswerten lagen. Das zum Zeitpunkt 1 bereits auffällig gewordene Phänomen der individuellen Streuung hatte sich weiter aggraviert.

Zum **Zeitpunkt 3** ( nach 10 Tagen) war es in beiden Gruppen wieder zu einem leichten Abfall der Gesamtaminosäurenkonzentration ( G: 2,97 mmol/l; S: 3,24 mmol/l) auf das Niveau des Normkollektivs gekommen, nahezu alle Aminosäuren lagen über ihren Ausgangswerten, das Phänomen der hohen individuellen Streuung bestand nicht mehr.

Insgesamt könnte man jetzt in beiden Gruppen von einem weitgehend physiologischen Aminosäurenprofil mit physiologischen Aminosäurenkonzentrationen sprechen, Gruppenunterschiede im Gesamtprofil der Aminosäuren bestanden dabei nicht.

Kritisch muss angemerkt werden, dass das Studiendesign weniger den Verlauf innerhalb einer Gruppe, als vielmehr den Unterschied zwischen den Gruppen zum Inhalt hatte, und dabei an der damals gültigen klinischen Praxis angelehnt war bei möglicher enteraler Ernährung diese steigernd aufzubauen und in Stufe 2 unseres Ernährungskonzeptes ( s.o.) die parenterale Aminosäurezufuhr auf 500 ml ( = 68 g) zu reduzieren. Dies war sicherlich bei einigen Patienten bis zum Zeitpunkt 3 erfolgt, eine diesbezügliche Dokumentation innerhalb der Studie war jedoch nicht vorgesehen. Somit bleibt spekulativ, ob die zunehmend physiologischeren Aminosäurenprofile aus einer zunehmenden Stabilisierung der Patienten mit entsprechender Normalisierung des Stoffwechsels resultieren, oder aus der Umstellung auf zum Teil enterale Ernährung mit damit insgesamt niedrigeren Aminosäureangebot ( 108 g/d).

## **4.2 Analyse einzelner Aminosäuren**

### **4.2.1 Glutamin**

Die Ausgangswerte von Glutamin zum Zeitpunkt 0 lagen in beiden Gruppen mit Medianwerten von 322  $\mu\text{mol/l}$  ( Gruppe G) und 343  $\mu\text{mol/l}$  ( Gruppe S) deutlich unter den in der Literatur mit 480 – 750  $\mu\text{mol/l}$  angegebenen Normalwerten ( 89) und dem Mittelwert des Referenzkollektivs ( 533  $\mu\text{mol/l}$ ). In den Arbeiten von Houdijk ( 55) und Po-



well-Tuck ( 87) werden bei vergleichbaren Kollektiven Ausgangsmittelwerte von 405  $\mu\text{mol/l}$  und 412  $\mu\text{mol/l}$  sowie 323  $\mu\text{mol/l}$  und 394  $\mu\text{mol/l}$  angegeben. Der relative Glutaminanteil an den Gesamtaminosäuren lag mit Medianwerten von 16,2% ( Gruppe G) und 18,0% ( Gruppe S) im physiologischen Bereich und unterschieden sich nicht (  $p = 0.73$ ).

Unter Glutaminsubstitution stiegen die Glutaminspiegel zu den folgenden Messzeitpunkten 1, 2, 3 auf Medianwerte von 485 $\mu\text{mol/l}$ , 466  $\mu\text{mol/l}$  und 379  $\mu\text{mol/l}$  an, erreichten somit annähernd die untere Normgrenze für Gesunde. In der Kontrollgruppe G stiegen die Glutaminspiegel zu den Messzeitpunkten 1, 2, 3 auf Medianwerte von 403 $\mu\text{mol/l}$ , 399  $\mu\text{mol/l}$  und 359  $\mu\text{mol/l}$  an, und lagen damit zu allen Zeitpunkten signifikant niedriger als in der Therapiegruppe. Fasst man die bis 2001 vorliegenden sieben Studien mit ähnlichem Design, bei denen eine Bestimmung der Plasmaglutaminkonzentrationen vorgenommen worden war, zusammen ( 123), so lag dabei die mittlere Plasmaglutaminspiegeldifferenz bei 52  $\mu\text{mol/l}$ , bei allerdings insgesamt höheren Glutaminspiegeln ( 525  $\mu\text{mol/l}$  Kontrollgruppe – 575  $\mu\text{mol/l}$  Therapiegruppe) als in der vorliegenden Studie. Der leichte Abfall der Glutaminkonzentrationen zum Zeitpunkt 3 gegenüber den Zeitpunkten 1 und 2 könnte mit der oben bereits beschriebenen teilweisen Reduktion der parenteralen Ernährung erklärt werden, allerdings ist auch ein erhöhter Verbrauch bzw. Bedarf selbst zu diesem späten Zeitpunkt nicht sicher auszuschließen.

Bei Betrachtung der Relativwerte der Glutaminspiegel im Vergleich mit den Ausgangswerten ( s. Abb. 35) fällt allerdings auf, dass es trotz des zuvor beschriebenen Anstiegs der Absolutwerte zu allen folgenden Zeitpunkten zu einem signifikanten, relativen Abfall der Glutaminspiegel gekommen war, d.h. der Anstieg der Glutaminspiegel blieb in Relation zum Anstieg der anderen Aminosäuren hinter diesen zurück. Im zeitlichen Verlauf nahm dieser relative Glutaminabfall sogar noch zu, war in der Glutamingruppe jedoch signifikant geringer ausgeprägt. Aus den oben angeführten pathophysiologischen Überlegungen konnte erwartet werden, dass bei Substitution mit einer glutaminfreien Aminosäurenlösung, wie der Kontrolllösung, es zu solch einem relativen Abfall der Glutaminkonzentration kommen würde. Jedoch auch die parenterale Supplementierung wie hier mit 20 g/d Glutamin konnte diesen relativen Abfall des Glutaminspiegels nur abschwächen, nicht jedoch verhindern. Solch ein relativer Abfall des Glu-

taminspiegels wurde in der Literatur bislang nicht berichtet, da bislang immer nur absolute Glutaminkonzentrationen bestimmt worden waren, diese jedoch nicht auf die Gesamtaminosäurenkonzentration bezogen wurden. Allerdings konnten schon Weingarten et al. in einer Dosisfindungsstudie mit Glycin-Glutamin-Dipeptid an Polytraumatisierten zeigen, dass nur die hohe Dosis von 28 g/d in der Lage war eine nachhaltige Steigerung des Plasmaglutaminspiegels zu erzielen ( 120). Somit stellt sich die Frage ob die in dieser Studie gewählte Konzentration ( s. oben) doch zu niedrig gewählt war, und ob nicht eine Verdoppelung der Glutaminkonzentration wie in der Studie von Wischmeyer (126) erforderlich wäre. Allerdings ist die klinische Relevanz solch einer Dosissteigerung klinisch nicht belegt. Zwar konnten Hammarqvist ( 40) und Stehle ( 104) zeigen, dass der Abfall der intrazelluläre Glutaminkonzentration durch Glutamingabe von 39,0% auf 16,8% abnahm, dies jedoch nicht mit der Plasmaglutaminkonzentration korrelierte. In vitro Studien konnten zeigen, dass z.B. die Cytokinproduktion ( TNF- $\alpha$ , IL-8) von Monocyten und Makrophagen ( 76) sowie die T-Lymphozytenproliferationsrate ( 128) mit dem Glutaminspiegel korrelieren, aber bei Glutaminspiegel von 300-400  $\mu\text{mmol/l}$  ( 49), und selbst Spiegeln von 100-300  $\mu\text{mmol/l}$  ( 90) bleiben diese Funktionen auf identischem Niveau gegenüber Normalsiegeln von 600  $\mu\text{mol/l}$ . In dieser Arbeit konnte auch gezeigt werden, dass nach erschöpfender körperlicher Aktivität erniedrigte Plasmaglutaminspiegel nicht mit erniedrigten intrazellulären Glutaminspiegeln in diesen Zellen des Immunsystems einhergehen, und nicht für die hierbei erzeugte Immunsuppression verantwortlich zu machen sind. Auch bei schwerst polytraumatisierten Patienten konnte keinerlei Korrelation zwischen Plasmaglutaminspiegel und Glutamingehalt von neutrophilen Granulozyten aufgezeigt werden ( 27). Auch wird von einigen Autoren die Sinnhaftigkeit einer Glutaminsubstitution generell in Frage gestellt: die Arbeitsgruppe um Soeters konnte für verschiedene Situationen aufzeigen, dass Glutaminsubstitution nicht in der Lage ist eine gegenüber Standardaminosäuresubstitution erhöhte viscerale Proteinsynthese zu induzieren (112, 56) und zumindest tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass mit zunehmender Glutaminsubstitution die Glutaminase-Expression zumindest in den Enterozyten gesteigert wird ( 68), d.h. je mehr Glutamin angeboten wird, desto mehr wird ( unnötigerweise) metabolisiert. Auch zeigen neuere Patientenuntersuchungen, dass zwar eine starke Korrelation zwischen Glutaminkonzentration und Darmintegrität sowie Darmbarrierefunktion besteht, eine Kausalität lässt sich hieraus

jedoch nicht ableiten, denn eine parenterale Glutaminsubstitution war nicht in der Lage strukturelle und funktionelle Defizite abzubauen ( 59), vielmehr scheinen diese von der zugrundeliegenden Entzündungsreaktion bestimmt zu werden ( 58).

#### **4.2.2 Verzweigtkettige Aminosäuren: Valin, Leucin, Isoleucin**

Die verzweigtkettigen Aminosäuren ( Branched-Chain Amino Acids ( BCAAs)) Valin, Leucin, Isoleucin werden zu den essentiellen Aminosäuren gezählt. Sie dienen als wichtige Substratlieferanten und Regulatoren für die Synthese von Proteinen und stellen die Hauptstickstoffquelle für Glutamin und Alanin dar. Im Postaggressionsstoffwechsel werden die BCAAs vor allem aus der Skelettmuskulatur zunächst zu ihrer jeweiligen verzweigtkettigen Ketonsäure (BCKA) desaminiert ( BCAA-Aminotransferase), der hierbei freiwerdende Stickstoff wird zur Synthese von Glutamin aus Glutamat ( Glutaminsynthetase) genutzt ( 33). Die so entstandenen BCKAs können entweder direkt oxidiert oder nach Freisetzung in die Blutzirkulation und Aufnahme in verschiedenen Geweben ebenfalls oxidiert, oder v.a. in der Leber zur Resynthese von BCAAs genutzt werden ( 42). Die Fähigkeit der Leber BCKAs zu BCAAs zu reaminieren scheint v.a. in Postaggressionsstoffwechsel und Sepsis erhalten zu bleiben ( 50, 51), und wird dafür verantwortlich gemacht, dass es in solchen Stoffwechselsituationen zu keinem wesentlichem Abfall der Blutspiegel für BCAAs kommen soll ( 54). Andererseits soll die Gabe von Alanyl-Glutamin sogar in der Lage sein die Blutspiegel der BCAAs zu senken ( 52), und über eine verminderte muskuläre Proteolyse zu einer reduzierten Katabolie führen.

Diese tierexperimentellen Ergebnisse ließen sich in unserer Studie so nicht nachvollziehen. Dabei verhielten sich die drei BCAAs in unserer Studie weitgehend ähnlich, wenn auch die Ergebnisse von Leucin und Isoleucin nicht immer das Signifikanzniveau wie bei Valin erreichten, so lagen die Ergebnisse von der Tendenz her ähnlich. So kam es unter Substitution mit Glutamin v.a. bei Valin zu signifikant höheren Blutspiegeln zu den Zeitpunkten 1 und 2 gegenüber der Kontrollgruppe. Bei Analyse im zeitlichen Verlauf zeigte sich zwar immer eine Zunahme der Absolutspiegel, bei prozentualer Analyse fielen diese in der Kontrollgruppe jedoch sogar ab, d.h. sie blieben unter der Steigerung der übrigen Aminosäurespiegel zurück, in der Substitutionsgruppe entsprach der relative Anstieg der Plasmaspiegel dem der übrigen Aminosäuren. Einschränkend muss

dabei allerdings angefügt werden, dass sich der Gehalt an BCAAs in den beiden Lösungen geringfügig unterschied und in der Glutaminlösung etwas höher lag ( s.o.). Ob somit der um insgesamt 7,7g höhere Gehalt an BCAAs oder der um 20,0g höhere Gehalt an Glutamin für die höheren BCAAs Konzentrationen in der Therapiegruppe verantwortlich zu machen ist, kann so nicht entschieden werden. Andererseits könnte natürlich auch das erhöhte Angebot an BCAAs in der Glutaminlösung für die höheren Glutaminspiegel in der Verumgruppe mit verantwortlich sein.

### 4.2.3 Glutamat

Eine zentrale Stellung im intrazellulären Aminosäurenstoffwechsel nimmt die nicht essentielle Aminosäure L-Glutamat ein. Glutamat kann sowohl durch Desaminierung von Glutamin ( Glutaminase) unter Freisetzung von Ammonium (  $\text{NH}_4^+$ ) synthetisiert werden, als auch aus der Desaminierung von BCAAs und anschließender Transaminierung auf  $\alpha$ -Ketoglutarat gebildet werden. Glutamat kann seine Aminogruppe zur Neosynthese ( Transamination) weiterer Aminosäuren wie Aspartat, Ornithin und Arginin und damit zur Synthese von Stickstoffoxid (  $\text{NO}$  = nitric oxide) zur Verfügung stellen, kann über die Glutamatdehydrogenase zur Glutathionsynthese beitragen, zur Synthese von  $\gamma$ -Aminobuttersäure ( GABA =  $\gamma$ -amino butyric acid) dienen, oder in der Leber zur Harnstoffsynthese herangezogen werden, wobei das hierbei entstehende 2-Oxoglutarat schließlich in den Citrat-Cyclus und die Gluconeogenese eingeschleust werden kann. Andererseits kann Glutamat in einigen Geweben wie Leber, Skelettmuskulatur oder Astrozyten durch das Enzym Glutaminsynthetase mit Ammonium wieder zu Glutamin synthetisiert werden und dieses aus der Zelle ausgeschleust werden. Glutamat selbst kann aufgrund seiner negativen Ladung bei physiologischem pH intakte Zellmembranen passiv kaum überwinden. Entsprechend seiner zentralen intrazellulären Stellung werden für Glutamat mit 2 –20 mmol/l die höchsten intrazellulären Aminosäurekonzentrationen angegeben, die Plasmakonzentration ist mit ca. 20  $\mu\text{mol/l}$  hingegen deutlich geringer ( 78).

In der vorliegenden Studie lagen die Ausgangswerte für Glutamat in Gruppe G ( Kontrollgruppe) mit einem Medianwert von 63,5  $\mu\text{mol/l}$  ( mean 70,4  $\mu\text{mol/l}$ ) signifikant höher als in Gruppe S mit 50,5  $\mu\text{mol/l}$  ( mean 57,5  $\mu\text{mol/l}$ ), der Mittelwert des Referenzkollektivs lag mit 64,2  $\mu\text{mol/l}$  zwischen den Mittelwerten der beiden Gruppen,

wenn auch bei prozentualer Analyse dieser Unterschied nicht mehr signifikant war. Unter Substitution blieb dieser Unterschied zu den beiden folgenden Messzeitpunkten zunächst weiter bestehen, zum Zeitpunkt nach 10 Tagen unterschieden sich die Gruppen dann nicht mehr. Eine schlüssige Erklärung für diesen Unterschied in den Ausgangswerten kann hier nicht abgegeben werden, eine Interpretation der weiteren Konzentrationsverläufe erscheint deshalb schwierig. Allerdings ergibt sich aus der Analyse im zeitlichen Verlauf, dass die Glutamatkonzentrationen in beiden Gruppen gegenüber ihren Ausgangswerten signifikant anstiegen, lediglich bei prozentualer Analyse zum Zeitpunkt 1-0 traf dies für Gruppe S nicht zu. Bei diesen Anstiegen zeigte sich dann kein Gruppenunterschied mehr, so dass man insgesamt von einem gegenüber den anderen Aminosäuren überproportionalem Anstieg in beiden Gruppen sprechen kann. Auch hier muss mit in Betracht gezogen werden, dass sich die Glutamatkonzentrationen der beiden Aminosäurenlösungen unterschieden ( G: 13,7g = 10%; S: 5,6g = 4%). Ob diese höheren Glutamatkonzentrationen in der Kontrolllösung der Glutaminmenge in der Glutaminlösung bezüglich des Anstiegs des Glutamats entsprechen, wäre jedoch rein spekulativ, und darf aus den vorliegenden Daten sicher nicht geschlossen werden. Festzuhalten bleibt, dass es unter Substitution mit diesen beiden Lösungen zu einem Anstieg der Glutamatkonzentrationen im Plasma ohne Gruppenunterschied gekommen war.

#### **4.2.4 Alanin**

Die Aminosäure Alanin stellt eine Schnittstelle zwischen dem Aminosäure- und dem Glucose-Stoffwechsel dar. Alanin entsteht durch Transaminierung von Pyruvat, dem Endprodukt der Glycolyse. Der hierfür erforderliche Stickstoff stammt hauptsächlich aus dem Abbau von BCAAs, der zunächst zur Synthese von Glutamat aus  $\alpha$ -Ketoglutarat ( Glutamat-Dehydrogenase) dient, um anschließend durch die Glutamat-Pyruvat-Dehydrogenase Pyruvat zu Alanin umzuwandeln. Umgekehrt kann Alanin aber auch wieder zu Pyruvat desaminiert werden und dieses in den Citratzyklus eingeschleust werden.

Lange Zeit galt Alanin als Hauptsubstrat für die Gluconeogenese aus Aminosäuren, neuere Untersuchungen mit Isotopentechnik konnten jedoch zeigen, dass Glutamin gleichermaßen zur Gluconeogenese herangezogen wird und dabei doppelt so viele Kohlenstoffatome beiträgt ( 79). Gerade im Postaggressionsstoffwechsel besteht ein erhöhter

Bedarf an Alanin, der hauptsächlich aus dem Abbau von BCAAs stammt und damit zur Muskelkatabolie beiträgt ( 53).

In dieser Studie zeigten sich zu den Zeitpunkten 1 und 2 signifikant höhere Alaninspiegel in Gruppe G als in Gruppe S, bei Analyse im zeitlichen Verlauf war es in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg der Plasmaalaninkonzentrationen gekommen, der jedoch bei prozentualer Analyse verschwand, ausgenommen einer Zunahme zum Zeitpunkt 1-0 in Gruppe G -, d.h. der sonstige Anstieg entsprach lediglich dem der anderen Aminosäuren. Auch bei Alanin waren die Konzentrationen in den Aminosäurelösungen unterschiedlich: 23,2 g/l ( 17%) in Gruppe G und 16,0 g/l ( 12%) in Gruppe S. Möglicherweise lassen sich hieraus die etwas höheren Alanin-Konzentrationen in der Kontrollgruppe erklären, dies hieße aber auch, dass parenterale Glutaminsubstitution keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Alanin hat.

#### **4.2.5 Arginin**

Arginin zählt zu den semiessentiellen Aminosäuren, da es in verschiedenen Geweben sowie der Leber aus Glutamin, Glutamat und Prolin synthetisiert werden kann. Jedoch wird die exogene Zufuhr v.a. im Stressstoffwechsel als Hauptquelle zur Aufrechterhaltung der Plasmaargininspiegel angesehen, da die Syntheserate für Arginin nicht adäquat gesteigert werden kann ( 14). Obwohl Arginin mit seinen vier Stickstoffatomen pro Molekül eine wichtige Rolle im Stickstoffwechsel spielt und als Intermediärprodukt im Harnstoffzyklus eine wesentliche Rolle in der Ammoniakentgiftung spielt, ist seine Rolle als Stickstofftransporteur zwischen den Geweben im Vergleich zu Glutamin eher unbedeutend ( 1). Enteral zugeführtes Arginin wird rasch aufgenommen, ein Großteil davon wird durch Arginase zu Ornithin und schließlich zu Glutamat metabolisiert ( 15). Darüber hinaus ist Arginin einziges Substrat für NO ( per NO-Synthase), einem endogenem Messenger am Gefäßendothel ( endothelial-derived relaxing factor, EDRF) ( 127). Zudem gilt Arginin als potenter Immunmodulator: Nahrungssupplementierung mit Arginin als Bestandteil einer „Immun-Nutrition“ konnte bei Verbrennungspatienten ( 10), Traumapatienten und postoperativen Patienten ( 119) Komplikationsraten und Krankenhausaufenthaltsdauer senken.

In der vorliegenden Studie lagen die Ausgangswerte für Arginin mit Mittelwerten von 49,6  $\mu\text{mol/l}$  ( G) bzw. 45,1  $\mu\text{mol/l}$  ( S) deutlich unter dem des Normkollektivs ( 100,5

$\mu\text{mol/l}$ ). Unter Substitution stiegen die Konzentrationen in beiden Gruppen gleichermaßen, sowohl bei absoluter als auch relativer Betrachtung bis auf das Niveau des gesunden Normkollektivs an. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die Argininkonzentrationen in beiden Aminosäurenlösungen mit 12,5 g/l ( 9%) bzw. 11,3 g/l ( 8%) vergleichbar war, die Supplementierung mit Glutamin hatte somit keinen Einfluss auf die Argininkonzentration im Plasma.

### 4.3 Outcome

Bei Betrachtung der demographischen Ausgangsdaten der beiden Studiengruppen zeigen sich bezüglich Geschlechtsverteilung, Alter, Größe, Gewicht und Apache II-Score keine Unterschiede, die beiden Gruppen sind also sehr gut vergleichbar. Die Mittelwerte bzw. Mediane der beiden Gruppen lagen mit 17,2 und 16,4 bzw. 16 und 15 Apache II-Score-Punkten in einem Bereich für den in der Originalpublikation ( 67) eine Mortalitätsrate von ca. 25% angegeben war. Allerdings muss einschränkend ergänzt werden, dass die Datenbasis für diesen Score aus den Jahren 1979-1982 stammt und damit nicht mehr in der Lage ist adäquate und valide Überlebenswahrscheinlichkeiten für heutige, moderne Intensivstationen abzubilden. Der Autor selbst hat mittlerweile eine entsprechende Warnung publiziert ( [www.apache-msi.com](http://www.apache-msi.com)). Bei Planung der Studie war zunächst von einem Apache II-Score unseres Kollektivs von  $\geq 20$  ausgegangen worden, dies hätte unter Zugrundelegung der Apache II-Kalkulation einer Mortalitätsrate von ca. 40% entsprochen. Bei einer Mortalitätsreduktion um 50% auf 20% wäre unter Zugrundelegung eines üblichen Signifikanzniveaus von  $\alpha < 0,05$  und einer 80-prozentigen Sicherheit ( Power) des Tests eine Gruppengröße von jeweils 80 Patienten erforderlich gewesen ( 100), was auch unserer ursprünglichen Planung entsprach. Legt man jedoch wie in dieser Studie eingetreten eine Mortalitätsrate von 18% zugrunde und unterstellt eine Mortalitätsreduktion um ca. 40% auf ca. 10% so müsste man für eine Studienpower von 80% schon eine Gruppengröße von ca. 300 Patienten aufbringen. Dies erscheint für eine klinische Studie mit Intensivpatienten für ein einzelnes Zentrum in einem repräsentativen Zeitraum jedoch kaum realisierbar zu sein. In dieser Studie war jedoch die Anzahl der Verstorbenen mit 11 von 62 ( 17,7%) in Gruppe G und 12 von 67 ( 17,9%) in Gruppe S absolut identisch, auch eine Tendenz für einen Überlebensvorteil einer Grup-

pe lässt sich somit nicht absehen, sodass man nicht davon ausgehen kann, dass der fehlende Gruppenunterschied bezüglich der Mortalität in der mangelnden Größe des Studienkollektivs zu suchen ist. Ähnlich verhält es sich bei den Daten für die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus. Bei der Intensivstationsaufenthaltsdauer zeigt sich mit Mittelwerten von 12,2 Tagen ( Gruppe G) und 14,2 Tagen ( Gruppe S) bzw. Medianwerten von 9,5 Tagen ( G) und 12,0 Tagen ( S) ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied, wenngleich eine Tendenz für eine längere Verweildauer in Gruppe S ableitbar wäre. Um auch hier einen  $\beta$ -Fehler aufgrund zu niedriger Fallzahlen zu vermeiden wäre bei der vorliegenden Konstellation eine Fallzahl von ca. 350 pro Gruppe erforderlich gewesen. Bei der Krankenhausaufenthaltsdauer zeigt sich mit Mittelwerten von 24,2 Tagen ( Gruppe G) und 26,5 Tagen ( Gruppe S) bzw. Medianwerten von 19,0 Tagen ( G) und 21,0 Tagen ( S) ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied, wenngleich ebenfalls eine leichte Tendenz für eine längere Verweildauer in Gruppe S ableitbar wäre. Um auch hier einen  $\beta$ -Fehler aufgrund zu niedriger Fallzahlen zu vermeiden wäre bei der vorliegenden Konstellation allerdings schon eine Fallzahl von ca. 650 pro Gruppe erforderlich gewesen. Ein statistisch auffälliger Unterschied ergab sich für den Zeitraum nach dem die Patienten verstarben. Hier lagen Mittelwerte und Mediane in Gruppe G mit 11,1 bzw. 8,0 Tagen deutlich unter den Zeiträumen von Gruppe S mit 28,2 und 13,5 Tagen, d. h. die Patienten der Glutamingruppe verstarben später.

Insgesamt müssen diese Outcome Ergebnisse überraschen, liegen doch in der Literatur Publikationen vor, die eine vermeintliche Outcome-Verbesserung durch Glutamin aufzeigen ( 9). In den Canadischen Empfehlungen zur Ernährung kritisch kranker Patienten ( 47), die auf einer umfangreichen Sichtung aller gegenwärtig zur Verfügung stehenden Datenbanken mit anschließender Metaanalyse von kontrollierten Studien an Intensivpatienten beruhen, wird für die enterale Glutaminsubstitution keine statistisch signifikante Reduktion der Mortalität ermittelt (  $p = 0,5$ ), eine Level-1 Studie ( 31) zeigte jedoch eine signifikante Mortalitätsreduktion für Verbrennungspatienten. Es gibt 2 Level-2 Studien die einen Trend für eine reduzierte Infektmorbidität unter Glutaminsubstitution für Trauma- und Verbrennungspatienten aufzeigen, allerdings ohne dabei die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation senken zu können. Eine große Level-2 Studie (  $n = 363$ ) konnte für ein heterogenes Patientengut keinerlei Vorteil für eine Gruppe bezüg-



lich Mortalität, Morbidität und Verweildauer aufzeigen ( 38). Insgesamt erscheint die Datenlage so, dass lediglich für Trauma- und Verbrennungspatienten eine Glutaminsubstitution in Erwägung gezogen werden sollte, eine darüber hinaus gehende Empfehlung für andere Patientengruppen konnte nicht abgegeben werden.

Noch verwirrender erscheint die Situation bei parenteraler Ernährung: hier werden 2 Level-1 Studien und 3 Level-2 Studien angeführt, die eine signifikante Reduktion der Mortalität durch Glutaminsubstitution belegen sollen. Von diesen 5 Studien konnten 3 Studien keinerlei Effekt bezüglich Morbiditäts-Reduktion ( Infektionen), oder Reduktion der Intensivverweildauer aufzeigen. In der Studie von Griffiths ( n = 84) waren Morbidität und Mortalität im Krankenhaus in der Glutamingruppe tendenziell niedriger, Krankenhauaufenthaltsdauer sowie Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation blieben davon jedoch unberührt, aber die Mortalitätsrate nach 6 Monaten war signifikant geringer zu Gunsten der Glutamingruppe ( 35, 36). Kritisch muss hierbei angemerkt werden, dass die Mortalitätsrate für ein Kollektiv mit einem durchschnittlichen Apache II-Score Wert von 18 bei knapp 30% hätte liegen sollen, in dieser Studie für die Zeit des Intensivaufenthaltes mit ca. 40% ( 17/42) bzw. 52% ( 22/42) jedoch deutlich höher lag. Die Studie von Powell-Tuck ( n = 168) zeigte zwar einen Trend zugunsten einer reduzierten Krankenhausmortalität in der Glutamingruppe, dieser Effekt war jedoch nach 6 Monaten völlig verschwunden. Ebenso ließ sich kein Effekt auf die Krankenhausverweildauer nachweisen ( 87). Wischmeyer konnte für Verbrennungspatienten ( n = 31) tendenziell niedrigere Infektionsraten für die Glutamingruppe erzielen, ohne dass sich hierdurch die Krankenhausverweildauer reduzieren lies, die Reduktion der Mortalitätsrate von 2 gegenüber 5 Patienten war jedoch ebenfalls nicht signifikant ( 127). Goeters konnte bei einem heterogenen postoperativen Patientengut ( n = 68) zwar keine unterschiedlichen Verweildauern feststellen, jedoch einen Trend für eine niedrigere Krankenhausmortalität, die Mortalitätsrate nach 6 Monaten lag in der Glutamingruppe für diesen Zeitraum signifikant niedriger ( 36). Einschränkend muss hierbei jedoch angemerkt, dass die Krankenhausmortalitätsrate bei Apache II-Score Werten von 14,2 mit 21% in der Therapiegruppe und 29% bei Apache II-Score Werten von 14,9 in der Kontrollgruppe für beide Gruppen über der Mortalitätsrate ( 18%) in unserer Studie lag. Die 5. Arbeit, von Dechelotte P ( 23), war bei dieser Auswertung noch nicht publiziert, liegt mittlerweile lediglich als Abstrakt vor, ohne allerdings über „PubMed“ ( <http://www.ncbi.nlm.nih>.

gov/entrez/query.fcgi) oder das Suchprogramm des Verlages auffindbar zu sein. Sie zeigte zwar niedrigere Infektionsraten bei identischer Krankenhausmortalitätsrate für die Glutamingruppe, jedoch eine höhere Mortalitätsrate nach 6 Monaten für die Glutamingruppe ( 16 von 58 = 28%, gegenüber 9 von 56 = 16%) ( 48)!

#### **4.4 Schlussfolgerungen**

1. Über die Bestimmung der Plasmaamino­säurenkonzentrationen und auch deren relativen Konzentrationen, konnte gezeigt werden, dass die typischerweise erniedrigten Plasmaamino­säurenkonzentrationen in der Postaggressionsphase mit Hilfe der gewählten Substitutionslösungen im weiteren Verlauf wieder in einen physiologischen Bereich angehoben werden konnten. Dabei zeigte sich, dass mit Hilfe der Glutaminsubstitutionslösung höhere Plasmaglutaminspiegel erzielt werden konnten, aber auch, dass selbst unter der gewählten Glutaminsubstitution der Glutaminanstieg noch hinter dem Anstieg der übrigen Aminosäuren zurück blieb. Dies könnte darauf hindeuten, dass die gewählte Glutaminmenge für den aktuellen Bedarf noch zu niedrig gewählt war, oder aber dass in der Postaggressionsphase körpereigene Adaptationsmechanismen einen mit den anderen Aminosäuren gleichgewichtigen Anstieg der Glutaminkonzentration nicht zulassen.
2. Unter Zugrundelegung der oben aufgestellten Hypothese, dass eine klinisch relevante Morbiditätssteigerung durch Organfunktionsstörungen und Infekte sich in einer erhöhten Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus niederschlägt, kann aus den vorliegenden Outcome-Daten der Studie geschlossen werden, dass es durch die gewählte Substitution mit Glutamin zu keiner Veränderung bezüglich Morbidität und Mortalität kommt.
3. Eine Substitution mit Glutamin in der in dieser Studie gewählten Größenordnung hat bei einem heterogenen, posttraumatisch - postoperativen Intensivpatientengut keinen klinisch relevanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf.
4. Auch diese Studie unterliegt einigen methodischen Schwächen, v.a. war die Fallzahl deutlich zu niedrig gewählt. Andererseits kann sie auf Grund ihrer Kon-

zeption ( doppelblind, randomisiert, prospektiv) und ihrer Größe neben den oben angeführten klinischen Studien als relevant betrachtet werden.

5. Die Datenlage zur klinischen Relevanz einer Glutaminsubstitution ist nach wie vor uneinheitlich und z.T. widersprüchlich. Viele Studien können nur für einzelne Kriterien klinische Veränderungen durch Glutaminsubstitution aufzeigen, ohne dass diese Änderungen sich homogen auf alle Bewertungskriterien erstrecken. Insofern stellt diese Studie eine Ausnahme dar, die Ergebnisse zu Morbidität und Mortalität sind einheitlich und in sich schlüssig.
6. Eine Integration dieser Studie in weitere Metaanalysen wird auf Grund dieser inhomogenen Datenlage kaum schlüssige Ergebnisse liefern können. Eine Klärung der Frage ob durch Glutaminsubstitution eine klinisch relevante Verbesserung des Krankheitsverlaufes von schwerkranken Intensivpatienten erzielt werden kann, wird nur durch eine große, prospektive Multicenterstudie zu erzielen sein. So lange muss der Einsatz von Glutamin für diese Indikation als experimentell betrachtet werden und kann für den routinemäßigen klinischen Einsatz nicht empfohlen werden.

## 5 Zusammenfassung

Glutamin, die mengenmäßig dominierende Aminosäure im Körper, zählt, da sie vom Körper selbst synthetisiert werden kann, klassischerweise zu den nicht-essentiellen Aminosäuren. Sie nimmt eine zentrale Stellung im Proteinstoffwechsel, Stickstofftransport und Energiehaushalt vieler Zellen ein. Im Postaggressionsstoffwechsel kommt es trotz gesteigerter körpereigener Kompensationsmechanismen zu einem Abfall der Gewebe- und Plasmaglutaminkonzentrationen, der durch Substitution mit konventionellen, glutaminfreien Aminosäurenlösungen nicht verhindert werden konnte.

In dieser randomisierten, prospektiven, doppelverblindeten Studie an 174 Patienten einer operativen Intensivstation, die absehbar länger als vier Tage parenteral ernährt werden mussten, sollte untersucht werden ob durch Substitution mit einer Glycyl-Glutamin Dipeptid- Aminosäurenlösung, entsprechend 20 g/d Glutamin, gegenüber einer konventionellen, glutaminfreien, parenteralen Ernährung eine Veränderung der Plasmaamino­säurenkonzentrationen erzielt werden kann, und ob dies einen Einfluss auf die klinisch relevanten Outcome Parameter Mortalität und Aufenthaltsdauer in Krankenhaus und Intensivstation haben würde.

Bei Betrachtung der Gesamtamino­säurenkonzentrationen ergaben sich keine Gruppenunterschiede, beide Ernährungsregime waren in der Lage die initial erniedrigten Aminosäurenkonzentrationen wieder in den Normbereich anzuheben. Dabei stieg die Glutaminkonzentration in der Therapiengruppe signifikant höher an als in der Kontrollgruppe, blieb aber unter dem Anstieg der für die restlichen Aminosäuren zu verzeichnen war. Bei den verzweigt­kettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin kam es zu einem Anstieg der Aminosäurenkonzentrationen der dem der übrigen Aminosäuren entsprach, in der Kontrollgruppe fiel dieser Anstieg signifikant niedriger aus und blieb unter dem der übrigen Aminosäuren. Bei Glutamat kam es in beiden Gruppen gleichermaßen zu einem auch gegenüber den restlichen Aminosäuren signifikanten Anstieg der Glutamatkonzentrationen im Plasma. Bei Alanin kam es ebenfalls zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen, der dem der anderen Aminosäuren entsprach, wobei sich dabei für die Kontrollgruppe zu den ersten Zeitpunkten signifikant höhere Werte ergaben. Für Arginin ergaben sich zu allen Zeitpunkten für beide Gruppen Konzentrationssteigerun-

gen im Niveau der übrigen Aminosäuren, Glutaminsubstitution hatte hier keinen Einfluss.

Bei den Outcome-Parametern zeigte sich ein weitgehend einheitliches Bild: die Krankenhausmortalität lag mit 17,7 % ( **G**lutamin) und 17,9 % ( **K**ontrolle) auf identischem und für ein Patientengut mit einem Apache II-Score von 16,4 ( **G**) und 17,2 ( **K**) erwarteten Niveau. Krankenhausaufenthaltsdauer und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation unterschieden sich mit Medianen von 21 Tagen ( **G**) und 19 Tagen ( **K**) bzw. 12 Tagen ( **G**) und 9,5 Tagen ( **K**) ebenfalls nicht, sodass von einer identischen, klinisch relevanten Morbidität ausgegangen werden kann. Deutlich unterschieden sich allerdings die Zeiträume nach denen die Patienten verstarben, hier lagen die Mediane mit 13,5 Tagen ( **G**) und 8,0 Tagen ( **K**) signifikant verschieden, d. h. die Patienten der Glutamingruppe verstarben später.

Insgesamt können die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass sich durch Substitution mit Glutamin in der gewählten Menge die Plasmakonzentrationen von Glutamin und den verzweigtkettigen Aminosäuren begrenzt anheben lassen, ein Einfluss auf Morbidität und Mortalität lies sich hierdurch jedoch nicht nachweisen. Aufgrund der hierzu wenig einheitlichen Datenlage in der Literatur wird nur eine große, prospektive Multicenterstudie klären können ob Glutamin ein unverzichtbarer Bestandteil parenteraler Ernährungstherapie schwerstkranker Patienten werden muss.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Abcouwer SF, Souba WW. Glutamine and Arginine. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9<sup>th</sup> ed., Baltimore, Lippincott Williams & Wilkin; 1999:559-569.
- 2 Ardawi MS. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition on septic rats. *Clin Sci*. 1991; 81:215-222.
- 3 Barle H, Januszkiewicz A, Hallstrom L, Essen P, McNurlan MA, Garlick PJ, Wernerman J. Albumin synthesis in humans increases immediately following the administration of endotoxin. *Clin Sci*. 2002; 103:525-531.
- 4 Bayne CJ, Gerwick L. The acute phase response and innate immunity of fish. *Dev Comp Immunol*. 2001; 25:725-743.
- 5 Bergstrom J, Furst P, Noree LO, Vinnars E. Intracellular free amino acid concentration in human muscle tissue. *J Appl Physiol*. 1974; 36:693-697.
- 6 Berman RS, Harrison LE, Pearlstone DB, Burt M, Brennan MF. Growth hormone, alone and in combination with insulin, increases whole body and skeletal muscle protein kinetics in cancer patients after surgery. *Ann Surg*. 1999; 229:1-10.
- 7 Biolo G, Toigo G, Ciocchi B, Situlin R, Iscra F, Gullo A, Guarnieri G. Metabolic response to injury and sepsis: changes in protein metabolism. *Nutrition*. 1997; 13(S):52-57.
- 8 Birkhahn RH, Long CL, Fitkin D, Geiger JW, Blakemore WS. Effects of major skeletal trauma on whole body protein turnover in man measured by L-[1,14C]-leucine. *Surgery*. 1980; 88:294-300.
- 9 Boelens PG, Nijveldt RJ, Houdijk AP, Meijer S, van Leeuwen PA. Glutamine alimentation in catabolic state. *J Nutr*. 2001; 131(S):2569-2577; discussion 2590.
- 10 Bower RH, Cerra FB, Bershady B, Licari JJ, Hoyt DB, Jensen GL, Van Buren CT, Rothkopf MM, Daly JM, Adelsberg BR. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med*. 1995; 23:436-449.

- 11 Bruins MJ, Soeters PB, Deutz NE. Endotoxemia affects organ protein metabolism differently during prolonged feeding in pigs.  
J Nutr. 2000; 130:3003-3013.
- 12 Bruins MJ, Deutz NE, Soeters PB. Aspects of organ protein, amino acid and glucose metabolism in a porcine model of hypermetabolic sepsis.  
Clin Sci. 2003; 104:127-141.
- 13 Cahill GF Jr. Starvation in man.  
N Engl J Med. 1970; 282:668-775.
- 14 Castillo L, Ajami A, Branch S, Chapman TE, Yu YM, Burke JF, Young VR. Plasma arginine kinetics in adult man: response to an arginine-free diet.  
Metabolism. 1994; 43:114-122.
- 15 Castillo L, Chapman TE, Sanchez M, Yu YM, Burke JF, Ajami AM, Vogt J, Young VR. Plasma arginine and citrulline kinetics in adults given adequate and arginine-free diets.  
Proc Natl Acad Sci. 1993; 90:7749-7753.
- 16 Cayol M, Tauveron I, Rambourdin F, Prugnaud J, Gachon P, Thieblot P, Grizard J, Obled C. Whole-body protein turnover and hepatic protein synthesis are increased by vaccination in man.  
Clin Sci. 1995; 89:389-396.
- 17 Cederholm T, Wretling B, Hellstrom K, Andersson B, Engstrom L, Brismar K, Scheynius A, Forslid J, Palmblad J. Enhanced generation of interleukins 1 beta and 6 may contribute to the cachexia of chronic disease.  
Am J Clin Nutr. 1997;65:876-882.
- 18 Chakrabarti R. Transcriptional regulation of the rat glutamine synthetase gene by tumor necrosis factor-alpha.  
Eur J Biochem. 1998; 254:70-74.
- 19 Clowes GH Jr, Hirsch E, George BC, Bigatello LM, Mazuski JE, Villed CA Jr. Survival from sepsis. The significance of altered protein metabolism regulated by proteolysis inducing factor, the circulating cleavage product of interleukin-1.  
Ann Surg. 1985; 202:446-458.
- 20 Cuthbertson DP. Post – shock metabolic response.  
Lancet 1942, 1:433-437
- 21 Daci E, van Cromphaut S, Bouillon R. Mechanisms influencing bone metabolism in chronic illness.  
Horm Res. 2002; 58(S):44-51.

- 22 Darmaun D, Dechelotte P. Role of leucine as a precursor of glutamine alpha-amino nitrogen in vivo in humans.  
Am J Physiol. 1991; 260(E):326-329.
- 23 Dechelotte P, Bleichner G, Hasselmann M. Improved clinical outcome in ICU patients receiving alanyl-glutamine ( Dipeptiven) supplemented total parenteral nutrition  
Clin Nutr. 2002; 21(S):1 Abstract
- 24 Deutz NE, Reijven PL, Athanasas G, Soeters PB. Post-operative changes in hepatic, intestinal, splenic and muscle fluxes of amino acids and ammonia in pigs.  
Clin Sci. 1992; 83:607-614.
- 25 Deutz NE, Bruins MJ, Soeters PB. Infusion of soy and casein protein meals affects interorgan amino acid metabolism and urea kinetics differently in pigs.  
J Nutr. 1998; 128:2435-2445.
- 26 Dulloo AG: Regulation of body composition during weight recovery  
Clin Nutr. 1997; 16(S1):25-35.
- 27 Engel JM, Muhling J, Weiss S, Lohr T, Simonis Y, Menges T, Hempelmann G. Low plasma glutamine after multiple trauma: relationship with intracellular glutamine in polymorphonuclear neutrophils during prolonged ICU stay.  
Acta Anaesthesiol Scand. 2003; 47:707-713.
- 28 Engels J: Untersuchungen zu den physiologischen Referenzbereichen freier Aminosäuren im Plasma bei Blutspendern .  
Dissertationsschrift, Medizinische Fakultät Universität Ulm; 1983.
- 29 Fearon KC, Falconer JS, Slater C, McMillan DC, Ross JA, Preston T. Albumin synthesis rates are not decreased in hypoalbuminemic cachectic cancer patients with an ongoing acute-phase protein response  
Ann Surg. 1998; 227:249-254.
- 30 Gamrin L, Essen P, Forsberg AM, Hultman E, Wernerman J. A descriptive study of skeletal muscle metabolism in critically ill patients: free amino acids, energy-rich phosphates, protein, nucleic acids, fat, water, and electrolytes  
Crit Care Med. 1996; 24:575-583.
- 31 Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, Samson L, Dorais J, Champoux J, D'Elia M, Bernier J. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial.  
Crit Care Med. 2003; 31:2444-2449.
- 32 Goeters C, Wenn A, Mertes N, Wempe C, Van Aken H, Stehle P, Bone HG. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients.  
Crit Care Med. 2002; 30:2032-2037.



- 33 Golden MHN, Metabolism of branched chain amino acids. In: Waterlow JC, Stephen JM, eds. Nitrogen metabolism in man. Applied Science Publishers, London 1981; 109-120
- 34 Gore DC, Jahoor F. Glutamine kinetics in burn patients. Comparison with hormonally induced stress in volunteers. Arch Surg. 1994; 129:1318-1323.
- 35 Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. Nutrition. 1997; 13:295-302.
- 36 Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, Jones C. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. Nutrition. 2002; 18:546-552.
- 37 Grünert A. Indikationen, Dosierungen und Überwachung von Aminosäuren in der Ernährungstherapie  
Stoffwechselmanagement 39, Zuckerschwerdt, Münchn, Bern ,Wien 2000, S. 105 – 121.
- 38 Hall JC, Dobb G, Hall J, de Sousa R, Brennan L, McCauley R. A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. Intensive Care Med. 2003; 29:1710-1716.
- 39 Hammarqvist F, Wernerman J, Ali R, von der Decken A, Vinnars E. Addition of glutamine to total parenteral nutrition after elective abdominal surgery spares free glutamine in muscle, counteracts the fall in muscle protein synthesis, and improves nitrogen balance. Ann Surg. 1989; 209:455-461.
- 40 Hammarqvist F, Wernerman J, von der Decken A, Vinnars E. Alanyl-glutamine counteracts the depletion of free glutamine and the postoperative decline in protein synthesis in skeletal muscle. Ann Surg. 1990; 212:637-644.
- 41 Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, Rice J, McConnell R, Seilheimer DK. Growth hormone decreases protein catabolism in children with cystic fibrosis. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:4424-4428.
- 42 Harper AE, Miller RH, Block KP. Branched-chain amino acid metabolism. Annu Rev Nutr. 1984; 4:409-454.
- 43 Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Lal SO, Ramzy PI, Herndon DN. Beta-blockade and growth hormone after burn. Ann Surg. 2002; 236:450-456; discussion 456-457.

- 44 Hartig W, Matkowitz R, Junghans P, Jung K, Faust H. Protein synthesis after experimental injury in pigs. A comparison of infusion solutions with different amino acid patterns.  
Clin Nutr. 1982; 2:159-167.
- 45 Hasselgren PO, Pedersen P, Sax HC, Warner BW, Fischer JE. Current concepts of protein turnover and amino acid transport in liver and skeletal muscle during sepsis.  
Arch Surg. 1988; 123:992-999.
- 46 Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, Chinkes DL, Wolfe RR. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns.  
N Engl J Med. 2001; 345:1223-1229.
- 47 Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients.  
J Parenter Enteral Nutr. 2003; 27:355-373.
- 48 Heyland D, Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support in Mechanically Ventilated, Critically Ill Adult Patients. December 5<sup>th</sup> 2003 Confidential Copy: Not for Distribution 9-16. ( [www.criticalcarenutrition.com](http://www.criticalcarenutrition.com))
- 49 Hiscock N, Pedersen BK. Exercise-induced immunodepression- plasma glutamine is not the link.  
J Appl Physiol. 2002; 93:813-822.
- 50 Holecek M, Sprongl L, Skopec F, Andrys C, Pecka M. Leucine metabolism in TNF-alpha- and endotoxin-treated rats: contribution of hepatic tissue.  
Am J Physiol. 1997; 273(E):1052-1058.
- 51 Holecek M, Sprongl L, Tichy M, Pecka M. Leucine metabolism in rat liver after a bolus injection of endotoxin.  
Metabolism. 1998; 47:681-685.
- 52 Holecek M, Skopec F, Skalska H, Sprongl L. Effect of alanyl-glutamine on leucine and protein metabolism in endotoxemic rats.  
J Parenter Enteral Nutr. 2000; 24:215-222.
- 53 Holecek M. The BCAA-BCKA cycle: its relation to alanine and glutamine synthesis and protein balance.  
Nutrition. 2001; 17:70.
- 54 Holecek M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism.  
Nutrition. 2002; 18:130-133.

- 55 Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, Wesdorp RI, Weiss JK, McCamish MA, Teerlink T, Meuwissen SG, Haarman HJ, Thijs LG, van Leeuwen PA. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet*. 1998; 352:772-776.
- 56 Hulsewe KW, van Acker BAC, Wagenmakers AJM, et al. Effects of glutamine-enriched parenteral nutrition on whole body protein turnover. *Clin Nutr*. 1999; 18(S):42 Abstract.
- 57 Hulsewe KW, van der Hulst RR, Ramsay G, van Berlo CL, Deutz NE, Soeters PB. Pulmonary glutamine production: effects of sepsis and pulmonary infiltrates. *Intensive Care Med*. 2003; 29:1833-1866.
- 58 Hulsewe KW, van der Hulst RW, van Acker BA, von Meyenfeldt MF, Soeters PB. Inflammation rather than nutritional depletion determines glutamine concentrations and intestinal permeability. *Clin Nutr*. 2004; 23:1209-1216.
- 59 Hulsewe KW, van Acker BA, Hameeteman W, van der Hulst RR, Vainas T, Arends JW, van Kreel BK, von Meyenfeldt MF, Soeters PB. Does glutamine-enriched parenteral nutrition really affect intestinal morphology and gut permeability? *Clin Nutr*. 2004; 23:1217-1225.
- 60 Ingenbleek Y, Bernstein L. The stressful condition as a nutritionally dependent adaptive dichotomy. *Nutrition*. 1999; 15:305-320.
- 61 Jahoor F, Wykes L, Del Rosario M, Frazer M, Reeds PJ. Chronic protein undernutrition and an acute inflammatory stimulus elicit different protein kinetic responses in plasma but not in muscle of piglets. *J Nutr*. 1999; 129:693-699
- 62 Jahoor F, Abramson S, Heird WC. The protein metabolic response to HIV infection in young children. *Am J Clin Nutr*. 2003; 78:182-189.
- 63 Jarrar D, Wolf SE, Jeschke MG, Ramirez RJ, DebRoy M, Ogle CK, Papaconstantinou J, Herndon DN. Growth hormone attenuates the acute-phase response to thermal injury. *Arch Surg*. 1997; 132:1171-1175; discussion 1175-1176.
- 64 Jeevanandam M, Holaday NJ, Petersen SR. Integrated nutritional, hormonal, and metabolic effects of recombinant human growth hormone (rhGH) supplementation in trauma patients. *Nutrition*. 1996; 12:777-787.

- 65 Jensen GL, Miller RH, Talabiska DG, Fish J, Gianferante L. Related Articles, A double-blind, prospective, randomized study of glutamine-enriched compared with standard peptide-based feeding in critically ill patients. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64:615-621.
- 66 Karner J, Roth E, Ollenschlager G, Furst P, Simmel A, Karner J. Glutamine-containing dipeptides as infusion substrates in the septic state. *Surgery.* 1989; 106:893-900.
- 67 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985; 13:818-829.
- 68 Kong SE, Hall JC, Cooper D, McCauley RD. Glutamine-enriched parenteral nutrition regulates the activity and expression of intestinal glutaminase. *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1475:67-75.
- 69 Lacey JM, Crouch JB, Benfell K, Ringer SA, Wilmore CK, Maguire D, Wilmore DW. Related Articles, The effects of glutamine-supplemented parenteral nutrition in premature infants. *J Parenter Enteral Nutr.* 1996; 20:74-80.
- 70 Langer K: Glutamin, die galenische Herausforderung in der parenteralen Ernährung  
Pharmacia Weiterbildungsprogramm: Glutamin – eine Zukunftsperspektive in der Intensivmedizin, Berlin 1995, S.6-7
- 71 Larsson J, Lennmarken C, Martensson J, Sandstedt S, Vinnars E. Nitrogen requirements in severely injured patients. *Br J Surg.* 1990; 77:413-416.
- 72 Long CL, Nelson KM, DiRienzo DB, Weis JK, Stahl RD, Broussard TD, Theus WL, Clark JA, Pinson TW, Geiger JW, et al. Related Articles, Glutamine supplementation of enteral nutrition: impact on whole body protein kinetics and glucose metabolism in critically ill patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 1995; 19:470-476.
- 73 Long CL, Jeevanandam M, Kim BM, Kinney JM. Whole body protein synthesis and catabolism in septic man. *Am J Clin Nutr.* 1977; 30:1340-1344.
- 74 Morais JA, Ross R, Gougeon R, Pencharz PB, Jones PJ, Marliss EB. Distribution of protein turnover changes with age in humans as assessed by whole-body magnetic resonance image analysis to quantify tissue volumes. *J Nutr.* 2000; 130:784-791.

- 75 Morlion BJ, Stehle P, Wachtler P, Siedhoff HP, Koller M, Konig W, Furst P, Puchstein C. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery: a randomized, double-blind, controlled study. *Ann Surg.* 1998; 227:302-308.
- 76 Murphy C, Newsholme P. Macrophage-mediated lysis of a beta-cell line, tumour necrosis factor-alpha release from bacillus Calmette-Guerin (BCG)-activated murine macrophages and interleukin-8 release from human monocytes are dependent on extracellular glutamine concentration and glutamine metabolism. *Clin Sci.* 1999; 96:89-97.
- 77 Newsholme P. Related Articles, Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J Nutr.* 2001; 131(S):2515-2522.
- 78 Newsholme P, Lima MM, Procopio J, Pithon-Curi TC, Doi SQ, Bazotte RB, Curi R. Glutamine and glutamate as vital metabolites. *Braz J Med Biol Res.* 2003; 36:153-163.
- 79 Nurjhan N, Bucci A, Perriello G, Stumvoll M, Dailey G, Bier DM, Toft I, Jenssen TG, Gerich JE. Glutamine: a major gluconeogenic precursor and vehicle for interorgan carbon transport in man. *J Clin Invest.* 1995; 95:272-277.
- 80 O'Keefe SJ, Sender PM, James WP. "Catabolic" loss of body nitrogen in response to surgery. *Lancet.* 1974; 2:1035-1038.
- 81 Parry-Billings M, Evans J, Calder PC, Newsholme E. Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet.* 1990; 336:523-525.
- 82 Parry-Billings M, Leighton B, Dimitriadis GD, Bond J, Newsholme EA. Effects of physiological and pathological levels of glucocorticoids on skeletal muscle glutamine metabolism in the rat. *Biochem Pharmacol.* 1990; 40:1145-1148.
- 83 Pellet PL. Related Articles, Protein requirements in humans. *Am J Clin Nutr.* 1990; 51:723-737.
- 84 Pitts RF. Renal production and excretion of ammonia. *Am J Med.* 1964; 36:720-742.
- 85 Planas M, Schwartz S, Garcia-Arumi E, Andreu A, Farriol M, Lopez J. Protein synthesis in specific tissues during sepsis. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1995; 22:106-109.

- 86 Plumley DA, Souba WW, Hautamaki RD, Martin TD, Flynn TC, Rout WR, Copeland EM 3rd. Accelerated lung amino acid release in hyperdynamic septic surgical patients. *Arch Surg.* 1990; 125:57-61.
- 87 Powell-Tuck J, Jamieson CP, Bettany GE, Obeid O, Fawcett HV, Archer C, Murphy DL. A double blind, randomised, controlled trial of glutamine supplementation in parenteral nutrition. *Gut.* 1999; 45:82-88.
- 88 Radrizzani D, Iapichino G, Cambisano M, Bonetti G, Ronzoni G, Colombo A. Peripheral, visceral and body nitrogen balance of catabolic patients, without and with parenteral nutrition. *Intensive Care Med.* 1988; 14:212-216.
- 89 Rennie MJ, Edwards RH, Krywawych S, Davies CT, Halliday D, Waterlow JC, Millward DJ. Effect of exercise on protein turnover in man. *Clin Sci.* 1981; 61:627-639.
- 90 Rohde T, Ullum H, Rasmussen JP, Kristensen JH, Newsholme E, Pedersen BK. Effects of glutamine on the immune system: influence of muscular exercise and HIV infection. *J Appl Physiol.* 1995; 79:146-150.
- 91 Schmitz JE, Dölp R, Grünert A, Ahnefeld FW. Effect of solutions with different amounts of branched-chain amino acids on the plasma amino acid pattern and energy metabolism of surgical intensive care patients. *Infusionsther Klin Ernähr.* 1982; 9:100-107.
- 92 Schmitz JE, *Infusions-und Ernährungstherapie des Polytraumatisierten Anaesthesiologie und Intensivmedizin 173*; Springer Berlin, Heidelberg, New York 1985; S.26.
- 93 Shangraw RE, Turinsky J. Altered protein kinetics in vivo after single-limb burn injury. *Biochem J.* 1984; 223:747-753.
- 94 Shaw JH, Wolfe RR. An integrated analysis of glucose, fat, and protein metabolism in severely traumatized patients. Studies in the basal state and the response to total parenteral nutrition. *Ann Surg.* 1989; 209:63-72.
- 95 Soeters PB, de Blaauw I, van Acker BA, von Meyenfeldt MF, Deutz NE. In vivo inter-organ protein metabolism of the splanchnic region and muscle during trauma, cancer and enteral nutrition. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1997; 11:659-677.

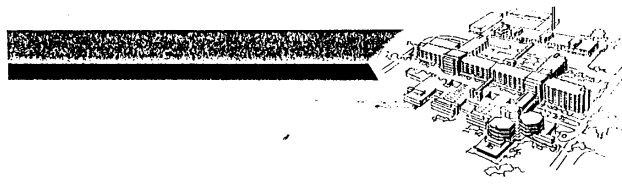
- 96 Soeters PB, de Jong CH, Deutz NE. The protein sparing function of the gut and the quality of food protein.  
Clin Nutr. 2001; 20:97-99.
- 97 Soeters PB, van de Poll MC, van Gemert WG, Dejong CH. Amino acid adequacy in pathophysiological states.  
J Nutr. 2004; 134(S):1575-1582.
- 98 Souba WW, Wilmore DW. Postoperative alteration of arteriovenous exchange of amino acids across the gastrointestinal tract.  
Surgery. 1983; 94:342-350.
- 99 Souba WW, Herskowitz K, Plumley DA. Lung glutamine metabolism.  
J Parenter Enteral Nutr. 1990; 14(S):68-70.
- 100 Stanton A. Glantz: Biostatistik; Ein Fach für die Praxis. 4.Auflage 1997; Hrsg. der dt. Ausg.: Heinecke A., Köpcke W. McGraw-Hill International (UK) Ltd. London, New York, San Francisco, S. 158-170.
- 101 Stehle P: Das synthetische Dipeptid L-Alanyl-L-glutamin  
Klinische Ernährung 35, Zuckerschwerdt, Münchn, Bern ,Wien 1991, S. 3.
- 102 Stehle P: Das synthetische Dipeptid L-Alanyl-L-glutamin  
Klinische Ernährung 35, Zuckerschwerdt, Münchn, Bern ,Wien 1991, S. 5.
- 103 Stehle P: Das synthetische Dipeptid L-Alanyl-L-glutamin  
Klinische Ernährung 35, Zuckerschwerdt, Münchn, Bern ,Wien 1991, S. 9-10.
- 104 Stehle P, Zander J, Mertes N, Albers S, Puchstein C, Lawin P, Furst P. Effect of parenteral glutamine peptide supplements on muscle glutamine loss and nitrogen balance after major surgery  
Lancet. 1989;1:231-233.
- 105 Stehle P: Gezielter Einsatz von Aminosäuren mit spezieller pharmakologischer Wirkung  
Stoffwechselmanagement 39, Zuckerschwerdt, Münchn, Bern ,Wien 2000, S.129 – 130.
- 106 Stehle P: Gezielter Einsatz von Aminosäuren mit spezieller pharmakologischer Wirkung  
Stoffwechselmanagement 39, Zuckerschwerdt, Münchn, Bern ,Wien 2000,S.127.
- 107 Streat SJ, Beddoe AH, Hill GL. Aggressive nutritional support does not prevent protein loss despite fat gain in septic intensive care patients.  
J Trauma. 1987; 27:262-266.

- 108 Tacke J, Bolder U, Lohlein D. Improved cumulated nitrogen balance after administration of recombinant human growth hormone in patients undergoing gastrointestinal surgery.  
Infusionsther Transfusionsmed. 1994; 21:24-29.
- 109 Taggart DP, McMillan DC, Preston T, Shenkin A, Wheatley DJ, Burns HJ. Effect of surgical injury and intraoperative hypothermia on whole body protein metabolism.  
Am J Physiol. 1991; 260(E):118-125.
- 110 Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults.  
N Engl J Med. 1999; 341:785-792.
- 111 Tappy L, Berger MM, Chioloro RL. Nutrition and stress  
Ann Med Interne. 2000; 151:584-593.
- 112 van Acker BAC, Hulsewe KWE, Wagenmakers AJM, et al. Addition of glutamine dipeptides to parenteral nutrition does not stimulate albumin synthesis rate.  
Clin Nutr. 1999; 18:18 Abstract.
- 113 van Acker BA, Hulsewe KW, Wagenmakers AJ, Soeters PB, von Meyenfeldt MF. Glutamine appearance rate in plasma is not increased after gastrointestinal surgery in humans.  
J Nutr. 2000; 130:1566-1571.
- 114 Van Acker BA, Hulsewe KW, Wagenmakers AJ, Deutz NE, Van Kreel BK, Halliday D, Matthews DE, Soeters PB, Von Meyenfeldt MF. Absence of glutamine isotopic steady state: implications for the assessment of whole-body glutamine production rate.  
Clin Sci. 1998; 95:339-346.
- 115 Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms.  
J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83:1827-1834.
- 116 van Hall G, van der Vusse GJ, Soderlund K, Wagenmakers AJ. Deamination of amino acids as a source for ammonia production in human skeletal muscle during prolonged exercise.  
J Physiol. 1995; 489:251-261.
- 117 Vara-Thorbeck R, Guerrero JA, Rosell J, Ruiz-Requena E, Capitan JM. Exogenous growth hormone: effects on the catabolic response to surgically produced acute stress and on postoperative immune function.  
World J Surg. 1993; 17:530-537.



- 118 Vente JP, von Meyenfeldt MF, van Eijk HM, van Berlo CL, Gouma DJ, van der Linden CJ, Soeters PB. Plasma-amino acid profiles in sepsis and stress. *Ann Surg.* 1989; 209:57-62.
- 119 Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, Grotz M, Hansel M, Lotz J, Trautwein C, Tusch G, Schlitt HJ, Regel G. Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition.* 1998; 14:165-172.
- 120 Weingartmann G, Fridrich P, Mauritz W, Gotzinger P, Mittlbock M, Germann P, Karner J, Roth E. Safety and efficacy of increasing dosages of glycyl-glutamine for total parenteral nutrition in polytrauma patients. *Wien Klin Wochenschr.* 1996; 108:683-688.
- 121 Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003; 83:835-870.
- 122 Wilmore DW, Shabert JK. Role of glutamine in immunologic responses. *Nutrition.* 1998; 14:618-626.
- 123 Wilmore DW. The effect of glutamine supplementation in patients following elective surgery and accidental injury. *J Nutr.* 2001; 131(S):2543-2549; discussion 2550-2551.
- 124 Windmueller HG, Spaeth AE. Uptake and metabolism of plasma glutamine by the small intestine. *J Biol Chem.* 1974; 249:5070-5079.
- 125 Windmueller HG. Glutamine utilization by the small intestine. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol.* 1982; 53:201-237.
- 126 Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, Wolfson R, Riehm J, Gottlieb L, Kahana M. Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit Care Med.* 2001; 29:2075-2080.
- 127 Wu G, Meininger CJ. Arginine nutrition and cardiovascular function. *J Nutr.* 2000; 130:2626-2629.
- 128 Yaqoob P, Calder PC. Glutamine requirement of proliferating T lymphocytes. *Nutrition.* 1997; 13:646-651.

## **Anhang**



Klinikum der Landeshauptstadt Wiesbaden **Anästhesiologie**  
u. **Intensivmedizin** · Ludwig-Erhard-Straße 100 · 65199 Wiesbaden

**KLINIK FÜR  
ANÄSTHESIOLOGIE UND  
INTENSIVMEDIZIN**

Chefarzt  
Prof. Dr. med. J. E. Schmitz

Telefon (06 11) 43-0  
Durchwahl (06 11) 43 21 74  
Telefax (06 11) 43 25 21  
Ebene

An die  
Landesärztekammer Hessen  
Ethik-Kommission  
Im Vogelsgesang 3  
60488 Frankfurt

Datum und Zeichen Ihres Schreibens

Unser Zeichen

Prof.Sch/KR

Datum

26.07.1996

**Betr.: Anzeige einer Therapieoptimierungsstudie**

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit dem in der Anlage beigefügten Programm möchten wir Ihnen eine Therapieoptimierungsstudie anzeigen, die im Herbst dieses Jahres an unserer Klinik durchgeführt werden soll. Die beiden Präparate, die zum Vergleich anstehen sind beides handelsübliche Präparationen, die auch im Routinebetrieb Verwendung finden. Es geht hier darum, erkennen zu können, ob auch im Bereich des klinischen Routinealltages die neukonzipierte Aminosäurenlösung mit einem hohen Glutaminanteil tatsächlich die z.T. in der Literatur beschriebenen positiven Effekte auf die verschiedenen Organfunktionen sowie das Outcome von kritisch kranken Patienten hat.

Die Zustimmung der Patienten bzw. der betreuenden Personen bezüglich einer in anonymisierter Form erfolgenden Datenauswertung sowie einer erweiterten Aufarbeitung des ohnehin für die klinische Routinediagnostik entnommenen Körpermaterials (Urin, Blut, Liquor) unter Wahrung der Anonymität der Spender wird eingeholt.

Die Patienten werden durch die vorgesehene Therapieoptimierungsstudie in keinsten Weise zusätzlich belastet. Im Gegenteil, das sich daraus ergebende noch engmaschigere Monitoring als ohnehin in der Routine üblich, hat den positiven Effekt einer noch größeren Sicherheit.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. J. E. Schmitz  
-Chefarzt-

54-1173 11.93 BE.

Postfach 3649 · 65026 Wiesbaden  
Ludwig-Erhard-Straße 100 · 65199 Wiesbaden

**EINFLUSS EINER GLUTAMINFREIEN IM VERGLEICH ZU EINER GLUTAMINHALTIGEN AMINOSÄURENLÖSUNG ZUR PARENTERALEN ERNÄHRUNG AUF DEN KLINISCHEN VERLAUF UND DIE ORGANFUNKTIONEN VON INTENSIVPATIENTEN**

**PATIENTENINFORMATION UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

(gemäß § 40 I/II AMG, aktuelle Fassung von 8/1994)

Seite 1

---

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie können wegen Ihrer Erkrankung für einige Zeit keine Nahrung auf normalem Wege zu sich nehmen, daher werden die nötigen Nährstoffe über eine Vene direkt in das Blut gegeben. Diese intravenöse oder parenterale Ernährung sollte alle Bestandteile einer normalen Ernährung enthalten.

In der vorgesehenen Untersuchung zur Optimierung unserer Ernährungstherapie sollen zwei Aminosäurenlösungen verglichen werden, die beide zugelassen sind und die schon seit längerer Zeit in der Klinik angewendet werden. Die eine Lösung enthält die Aminosäure Glutamin, die andere nicht. Beide Lösungen haben sich bisher als gleichermaßen gut verträglich erwiesen. In dieser Zeit werden nach einer genau festgelegten Dokumentation alle wesentlichen Organfunktionen systematisch überwacht und registriert. Die ohnehin erforderlichen Blut-, Urin-, und gegebenenfalls Liquorproben werden noch ausführlicher als sonst üblich analysiert und ausgewertet. Es erfolgen jedoch keine zusätzlichen über die - sowieso erforderlichen Entnahmen - hinausgehenden Probenabnahmen. Um es noch einmal zu betonen: Der einzige Unterschied gegenüber der Routinebehandlung besteht in einer speziellen, für die Untersuchungsziele wichtigen zusätzlichen Dokumentation von Daten, die sonst in diesem Ausmaß nicht erhoben und registriert werden. Weiterhin wird ein Teil der entnommenen Blut-, Urin- sowie gegebenenfalls der Liquorproben (nur bei Patienten mit Liquordrainagen) zu einer zusätzlichen Analytik von Kenngrößen herangezogen, die ansonsten in der Routine nicht mit bestimmt werden (wie z.B. die Aminosäuren).

Sie sind durch diese Untersuchungen keinen zusätzlichen Belastungen oder Risiken ausgesetzt.

Diese Studie wird nach den internationalen ethischen Richtlinien der "Deklaration von Helsinki" durchgeführt. Die Beachtung dieser Richtlinien wurde von einer unabhängigen Ethikkommission überprüft.

Jede Anwendung von Medikamenten kann grundsätzlich auch mit Nebenwirkungen verbunden sein. Bei üblicher Anwendung ist jedoch bei keiner der beiden Lösungen mit Nebenwirkungen zu rechnen.

.../2

**EINFLUSS EINER GLUTAMINFREIEN IM VERGLEICH ZU EINER GLUTAMINHALTIGEN AMINOSÄURENLÖSUNG ZUR PARENTERALEN ERNÄHRUNG AUF DEN KLINISCHEN VERLAUF UND DIE ORGANFUNKTIONEN VON INTENSIVPATIENTEN**

**PATIENTENINFORMATION UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

(gemäß § 40 I/II AMG, aktuelle Fassung von 8/1994)

Seite 2

---

Ihre Einwilligung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung ist notwendig. Sie können durch Ihre Unterschrift oder mündlich im Beisein eines Zeugen Ihrem Arzt gegenüber einwilligen.

Im Rahmen dieser klinischen Prüfung werden Ihre Untersuchungsdaten anonym, d.h. ohne Nennung des Namens statistisch ausgewertet und gegebenenfalls publiziert. Im Rahmen der Richtlinien, die zur Durchführung von klinischen Prüfungen erstellt worden sind, wird zur Verbesserung der Studienqualität gegebenenfalls ein Inspektor der zuständigen Aufsichtsbehörde eine Überprüfung der oben genannten Daten vornehmen.

Der Vergleich bezieht sich ausschließlich auf die in der Studie erhobenen Daten. Während des Vergleiches ist eine der zuständigen Personen der Klinik (Arzt, Krankenschwester) anwesend. Es wird Ihnen versichert, daß die personengebundenen Informationen absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen.

Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung ist selbstverständlich freiwillig. Sie haben jederzeit das Recht, ohne Angabe von Gründen aus dieser Untersuchung auszuschneiden, ohne daß Ihnen irgendwelche Nachteile daraus entstehen.

Wir sind gerne bereit, Ihnen weitergehende Fragen zu beantworten.

.../3

**EINFLUSS EINER GLUTAMINFREIEN IM VERGLEICH ZU EINER GLUTAMINHALTIGEN AMINOSÄURENLÖSUNG ZUR PARENTERALEN ERNÄHRUNG AUF DEN KLINISCHEN VERLAUF UND DIE ORGANFUNKTIONEN VON INTENSIVPATIENTEN**

**PATIENTENINFORMATION UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

(gemäß § 40 I/II AMG, aktuelle Fassung von 8/1994)

Seite 3

**SCHRIFTLICHE EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**

Ich \_\_\_\_\_ bestätige  
Name des Patienten/gesetzlichen Vertreters/Pflegers

durch Unterschrift, daß ich mündlich und in verständlicher Form durch den aufklärenden Arzt und schriftlich durch die Patienteninformation über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung der Aminosäurenlösung informiert wurde.

Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen.

Ich bin damit einverstanden, daß im Rahmen der klinischen Prüfung meine Krankheitsdaten aufgezeichnet werden und gegebenenfalls an die zuständige Überwachungsbehörde und die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben werden,

Die Ergebnisse aus der klinischen Prüfung einschließlich meiner Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße werden ohne Nennung meines Namens (nur Initialen) statistisch ausgewertet und gegebenenfalls publiziert.

Die Überprüfung der Daten erfolgt entweder durch direkte Einsichtnahme in die Krankenakten oder in Form eines Interviews mit den zuständigen Ärzten. Mein Name wird auch hierbei nicht erfaßt. Alle patientengebundenen Daten werden absolut vertraulich behandelt, die Beachtung des Datenschutzgesetzes ist dabei in vollem Umfang sichergestellt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Hiermit erkläre ich meine Zustimmung, daß ich an der Therapieoptimierungsstudie teilnehme.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Patienten/(gesetzl. Vertreters/Pflegers)

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Arztes

Patienten-Nummer |\_\_|\_\_|

Patienteninitialen |\_\_|\_\_|

## **Danksagung**

Meinem Chef und Doktorvater **Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Erik Schmitz**,  
Ärztlicher Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin - Dr. Horst  
Schmidt Klinik, Wiesbaden,  
für die Überlassung des Themas,  
vor Allem aber weil er nie einen Zweifel aufkommen ließ.

**Herrn Prof. Dr. rer. nat., Dr. med. habil., Dipl. Chem. A. Grünert**,  
Ärztlicher Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Univer-  
sität Ulm ( Emerit.),  
für die wohlwollende Unterstützung und großzügige Bereitstellung seines Labors.

**Herrn George**,  
Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Universität Ulm,  
für die freundliche Aufnahme und enorme Mühe bei der Durchführung der Aminosäu-  
ren-Chromatographie.

**Herrn Dipl. Phys. Rainer Lippold**,  
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gu-  
tenberg-Universität Mainz,  
der mich durch seine freundliche aber bestimmte Art auf den richtigen, statistischen  
Weg bringen konnte.

**Frau Christa Krebs**,  
Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gu-  
tenberg-Universität Mainz,  
der bei der Erstellung und graphischen Umsetzung der Statistik nie etwas zuviel wurde.